

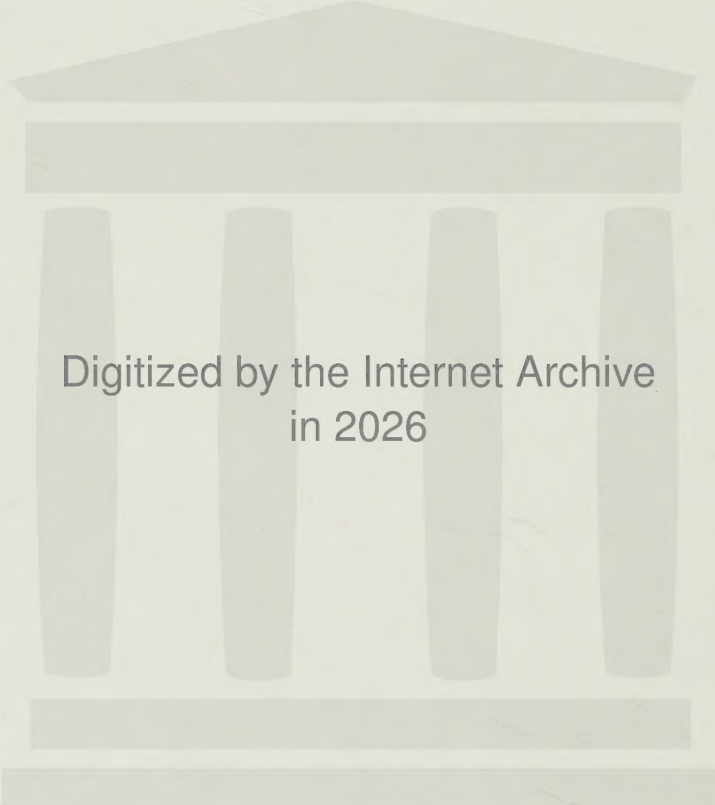
Aus der Abteilung für Anaesthesiologie
an den Universitätskliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. H. L'Allemand
und aus dem Institut für Klinische Chemie
an den Universitätskliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. L. Róka

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Frage der Leberschädigung
nach Halothan-Narkose und Hypoxie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Mechthild Cüppers
aus Braubach

Gießen 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0049

Aus der Abteilung für Anaesthesiologie
an den Universitätskliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. H. L'Allemand
und aus dem Institut für Klinische Chemie
an den Universitätskliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. med. L. Róka

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Frage der Leberschädigung
nach Halothan-Narkose und Hypoxie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Mechthild Cüppers
aus Braubach

Gießen 1973

Aus der Abteilung für Anatomie
an der Universität
der Medizinischen Fakultät
Leiden, Niederlande, im Jahr 1914
ist aus dem Institut für Anatomie
an der Universität
der Medizinischen Fakultät
Leiden, Niederlande, im Jahr 1914

Interpretation der Untersuchungen
zur Frage der Lebensdauer
nach Haldane-Nachweis und Hypothese



INANGUIAL-DISSECTATION
zur Erhaltung der Natur
des menschlichen Lebens
der Medizinischen Fakultät
Leiden, Niederlande, im Jahr 1914

Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. H. L'Allemand
Correferent: Prof. Dr. G. Szasz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungen, Nomenklatur	4
I. <u>Einleitung</u>	5
II. <u>Methodik</u>	8
1. Versuchstiere	8
2. Versuchsaufbau	8
3. Technik und Zeitpunkt der Blutabnahme	10
4. Methodik der enzymatischen Bestimmungen	11
a. Geräte	11
b. Arbeitsweise	12
5. Herstellung des Leberhomogenats	14
6. Histologie	14
7. Messung des relativen Lebergewichts	14
8. Statistik	15
III. <u>Kritik der Methodik</u>	16
1. Messung der Enzymaktivitäten	16
2. Aktivitätsbestimmung der γ -Glutamyl- Transpeptidase	16
3. Sterblichkeit der Tiere	17
IV. <u>Ergebnisse</u>	20
1. Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung	20
a. Tiere nach einmaliger Narkose	20
1. Enzymaktivitätsbestimmung im Serum	22
2. Enzymaktivitätsbestimmung im Homogenat	32
b. Tiere nach dreimaliger Narkose	39
1. Blut- und Leberentnahme 40 Stunden nach der letzten Narkose	39
1. Enzymaktivitätsbestimmung im Serum	40
2. Enzymaktivitätsbestimmung im Homogenat	51

2. Blut- und Leberentnahme 60 Stunden nach	
der letzten Narkose	58
1. Enzymaktivitätsbestimmung im Serum	59
2. Enzymaktivitätsbestimmung im Homogenat	73
2. Relatives Lebergewicht	80
3. Histologische Ergebnisse	85
a. Tiere nach einmaliger Narkose	85
1. unter hypoxischen Bedingungen	85
2. unter Halothan	86
3. unter hypoxischer Halothangabe	87
b. Tiere nach dreimaliger Narkose	88
1. Leberentnahme 40 Stunden nach der	
letzten Narkose	88
1. unter Halothan	88
2. unter hypoxischer Halothangabe	89
2. Leberentnahme 60 Stunden nach der	
letzten Narkose	90
V. <u>Diskussion</u>	93
VI. <u>Zusammenfassung</u>	101
VII. <u>Literatur</u>	104

Abkürzungen, Nomenklatur

Aph	Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1.)
ChE	Cholinesterase (EC 3.1.1.8)
CPK	Creatin-Phospho-Kinase (EC 2.7.3.2.)
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase (EC 2.6.1.1.)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (EC 2.6.1.2.)
GLDH	Glutamatdehydrogenase (EC 1.4.1.2.)
γ -GT	γ -Glutamyltranspeptidase
α -HBDH	α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
LDH	Lactatdehydrogenase (EC 1.1.1.27)
LAP	Leucyl-Arylamidase
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADP	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
mU/ml	Millieinheiten/Milliliter
RNS	Ribonucleinsäure

I. Einleitung

Die toxischen Nebenwirkungen des Chloroform auf parenchymatöse Organe, vor allem auf die Leber, sind seit langer Zeit bekannt. Sie waren Anlaß, dieses hochpotente Narkotikum aufzugeben und weiter nach Inhalationsanaesthetika zu suchen, denen diese Nebenwirkungen fehlen.

Bei der systematischen Untersuchung halogenisierter Kohlenwasserstoffe in den Laboratorien der IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES stieß STUCKLING auf 1,1,1 Trifluor-2-brom-2-chloräthan, dessen hervorragende anaesthetische Eigenschaft dabei erkannt wurde. Diese Substanz ist heute unter dem Namen Fluothane oder Halothane im klinischen Gebrauch.

RAVENTOS (113) war der erste, der im Tierexperiment das Halothan systematisch auf seine Nebenwirkungen untersuchte. Da sich dabei kein Anhalt für eine toxische Wirkung auf die Leber und Niere ergab, setzte sich diese Substanz rasch, dank ihrer hervorragenden Steuerbarkeit, als neues Inhalationsnarkotikum durch. JOHNSTONE (78), BRYCE-SMITH und O'BRIEN (19) und STEPHEN (140) führten die ersten kritischen klinischen Prüfungen durch und kamen zu demselben Ergebnis. In der Folgezeit war die Frage nach der hepatotoxischen Wirkung - wohl wegen der Ähnlichkeit der chemischen Struktur als halogenisierter Kohlenwasserstoff mit Chloroform - Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bei diesen Untersuchungen an Ratten, Hunden und Kaninchen, die mit verschiedenster Methodik durchgeführt wurden, konnte kein sicherer Beweis für die hepatotoxische Wirkung erbracht werden (37, 51, 53, 54, 62, 80, 90, 103, 156). Ausgedehnte Untersuchungen am Menschen vor und nach Halothan-Narkosen zeigten keine signifikanten Veränderungen der klinisch üblichen Leberfunktionsteste (16, 23, 24, 60, 72, 85, 95, 96, 117, 156, 161).

Vereinzelte auftretende Todesfälle infolge akuten Leberversagens im Anschluß an eine Halothannarkose erbrachten bei kritischer Auswertung der vorliegenden Befunde keinen schlüssigen Beweis dafür, daß diese Komplikation dem Narkotikum alleine angelastet werden müßte (11, 22, 61, 155).

Erst durch alarmierende Berichte in den letzten Jahren über offensichtlich Halothan bedingte Leberschäden, vor allem nach mehrmaliger Narkose, rückte die Frage der Lebertoxizität erneut in den Vordergrund des Interesses (1, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 21, 26, 27, 30, 32, 33, 39, 41-43, 63, 64, 67-69, 77, 82, 84, 87-89, 94, 97, 100, 102, 115, 129-132, 138, 147, 149, 152, 159, 163). Die sich mehrenden Einzelberichte über postnarkotisches Leberversagen waren wohl mit der Anlaß zu umfangreichen retrospektiven Untersuchungen in den Vereinigten Staaten, die unter dem Begriff 'the National Halothane Study' (170) bekannt geworden sind. Dieser Report stützt sich auf klinische Beobachtungen und Laboratoriumswerte, die nach 886 500 Halothannarkosen am Menschen gewonnen wurden. Die Kommission kam auf Grund dieser Studie zu dem Schluß, daß das Risiko einer Leberschädigung durch Halothan gegenüber anderen Formen der Allgemeinbetäubung nicht signifikant erhöht ist. Dieses zusammenfassende Ergebnis bewegte die American Society of Anaesthesiology (20) in einer offiziellen Stellungnahme zu dem Schluß, daß kein Beweis für die Leberschädigung durch Halothan gegeben sei. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die deutschen Anaesthesisten auf der Anaesthesie-Tagung in Heidelberg 1964 (83), ebenso wie eine Reihe von Untersuchern, die auf Grund klinischer und experimenteller Studien keine Zeichen der Leberschädigung durch Halothan feststellen konnten (4, 29, 31, 34, 35, 37, 45, 48, 52, 55, 57, 65, 66, 71, 74, 75, 79, 81, 97, 98, 104, 109, 112, 117, 119, 127, 128, 134, 138, 153, 154, 164, 165). Die umfassendste Studie im deutschsprachigen Schrifttum verdanken wir CLAUBERG (29), der in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten die Nebenwirkungen von Chloroform, Trichloräthylen, Äther und Cyclopropan mit denen

von Halothan verglichen hat. Er konnte zeigen, daß nach vierstündiger Halothannarkose bei einer Dosierung von 1Vol% in der Inspirationsluft, die Aktivitäten der GOT, GPT, LDH und die Konzentration des Bilirubin im Serum 40 Stunden später geringfügig angestiegen waren. Demgegenüber waren die Veränderungen der oben genannten Leberfunktionswerte bei mehrfacher Narkose bei gleichzeitiger Erhöhung der Halothankonzentration auf 1,5Vol% wesentlich ausgeprägter.

Ohne Zweifel ist auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse bei Mehrfachnarkosen und Erhöhung der Halothankonzentration im Atemgemisch über die klinisch übliche Dosis eine toxische Wirkung des Halothan auf die Leber nicht auszuschließen. Ungeklärt ist bis jetzt die Frage, ob zusätzliche Belastungen einer Hypoxie diese beschriebenen Veränderungen verstärken oder sogar auslösen. Darüber liegen keine experimentellen Arbeiten vor. Zweck der vorliegenden Arbeit ist es zu klären, ob bei Atmung eines Sauerstoffmangelgemisches in Halothan-Narkose Veränderungen des Serumenzymmusters sichtbar werden, die auf eine hepatotoxische Wirkung des Halothan in Kombination mit Hypoxie schließen lassen. Weiter soll untersucht werden, ob Mehrfachnarkosen unter der zusätzlichen Belastung der Hypoxie Veränderungen der Leberfunktion bewirken. Bei der Anlage der Versuche wurde Wert darauf gelegt, eine Halothandosis zu wählen, wie sie heute im klinischen Routinebetrieb üblich ist. Der Grad der Hypoxie durch Sauerstoffmangel in der Inspirationsluft wurde so gewählt, wie er durchaus bei Störungen der Narkose, oder vor allem bei Patienten mit vorgeschädigtem Atemapparat möglich sein kann.

II. Methodik

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an insgesamt 270 weiblichen Ratten des Stammes BR 46, Wistar II in der Zeit von August 1971 bis Februar 1972 durchgeführt. Alle Tiere hatten ein Gewicht von 180-220g, worauf besonders geachtet wurde, da die Höhe des Serumenzymspiegels eine Abhängigkeit vom Körpergewicht zeigt (29).

Alle Experimente wurden in den Vormittagsstunden durchgeführt. In der Vor- und Nachperiode stand den Tieren ALTROMIN Trockenfutter und Wasser ad libidum zur Verfügung.

2. Versuchsaufbau

Die Tiere wurden in folgende Gruppen aufgeteilt:

1. Kontrollgruppe: 73 unbehandelte Tiere zur Kontrollbestimmung der Leberenzyme.
2. Hypoxiegruppe: 44 Tiere, welche über 4 Stunden einem Gasgemisch von 12% Sauerstoff und 88% Lachgas ausgesetzt wurden.
3. Halothangruppe: 50 Tiere, die eine vierstündige Halothannarkose erhielten. Als Narkosegas wurde bei einem Fluß von 10 l/min 50% Sauerstoff und 50% Lachgas mit einem Zusatz von 0,5Vol% Halothan verabreicht. Dieses Narkosegemisch entspricht demjenigen, welches heute in der klinischen Routine wohl die weiteste Verbreitung gefunden hat.
4. Halothangruppe mit Hypoxie: 50 Tiere, die einer Halothannarkose mit 0,5Vol% Halothan unter hypoxischen Bedingungen 4 Stunden ausgesetzt waren. Dabei hatte das Sauerstoffmangelgemisch folgende Zusammensetzung: 12% Sauerstoff und 88% Lachgas.

5. Gruppe der mehrmaligen Narkose: 40 Tiere wurden einer 2. und 3. Narkose im Abstand von jeweils 5 Tagen unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen unterworfen.

Die Mischung von Sauerstoff und Lachgas wurde durch geeichte Rotameter der Firma DRÄGER eingestellt. Als Halothanverdampfer diente ein Vapor des DRÄGER-WERKES LÜBECK. Laut Angaben des Werkes beträgt der Fehler dieses Gerätes bei einem Durchfluß von 10 l/min weniger als $\pm 1\%$ der eingestellten Werte. Die Narkose wurde in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt, in welches das angegebene Gasgemisch strömte.

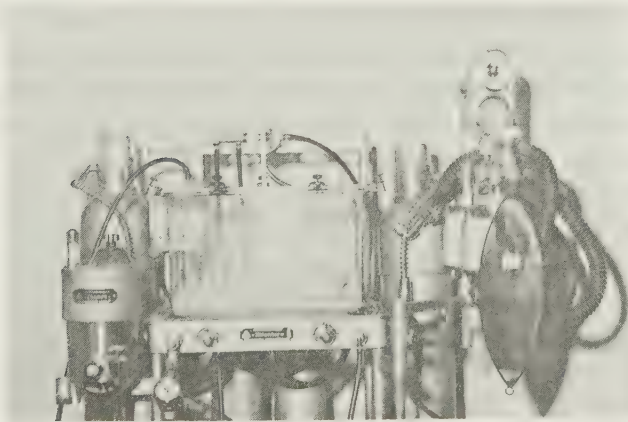


Abb. 1: Versuchsaufbau

In Vorversuchen wurde die Halothankonzentration mit einem Narkometer der Firma HARTMANN und BRAUN in verschiedenen Höhen des Gefäßes getestet, wobei sich zeigte, daß bereits 3 min nach Versuchsbeginn in drei Ebenen die Halothankonzentration im Gefäß gleich war und auch über 4 Stunden konstant blieb.

Nach Beendigung der vierstündigen Narkosedauer wurde das Gefäß,

in dem sich jeweils 4 Tiere befanden, 10 Minuten mit reinem Sauerstoff durchströmt, um beim Herausnehmen der Tiere eine Diffusionshypoxie zu vermeiden, wie sie u. a. ZINDLER (169) beim Übergang einer Lachgasnarkose auf Luftatmung beschrieb.

Stärkere Grade von Hypoxie (8% Sauerstoff und 92% Lachgas) tolerierte ein Teil der Tiere nicht. Sie starben auch ohne Halothanzusatz an Kreislaufkomplikationen. Es wurde deshalb darauf verzichtet Hypoxieversuche dieser Art fortzusetzen und sie mit Halothan zu kombinieren.

Alle Versuche wurden bei einer thermoindifferenten Zimmertemperatur von 25-26°C vorgenommen.

Um Enzymveränderungen durch Umstellen auf die veränderte Umgebung zu vermeiden, kamen frisch importierte Tiere erst nach einer Eingewöhnungszeit von mindestens 3 Tagen in den Versuch.

Bei 6 Tieren wurde außerdem der Einfluß der hypoxischen Halothannarkose auf das Gewicht mit 4 Kontrolltieren über 10 Tage durch tägliche Wägung verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3. Technik und Zeitpunkt der Blutabnahme

Die Blutabnahme erfolgte 40 bzw. 60 Stunden nach Beendigung der letzten Narkose bzw. der Atmung des hypoxischen Gemisches. Nach den Untersuchungen von CLAUBERG (29) ist nach 40 Stunden das Maximum eventueller Enzymveränderungen erreicht. Die Blutabnahme erfolgte durch direkte Herzpunktion in flacher Äthernarkose, nachdem in Vorversuchen nachgewiesen worden war, daß eine Ätherkurznarkose keinerlei Einfluß auf die Enzymaktivitäten ausübt.

Zur Punktion wurden Monovetten der Firma WALTER SARSTEDT (Kunststoff Spritzengußwerk, Nümbrecht-Rommelsdorf) verwandt, die mit Ammoniumheparinat versehen waren, um eine Gerinnung zu verhindern. Alle enzymatischen Bestimmungen wurden im Plasma vorgenommen. Die Verwendung von Plasma an Stelle von Serum hat den grundsätzlichen Vorteil, daß die Hämolyse, die bei der Blutentnahme und der Gerinnung auftreten kann, deutlich geringer ist (116). Außerdem werden einige Enzyme bei der Gerinnung aus den Thrombozyten freigesetzt (139). Von beiden Vorgängen ist insbesondere die LDH stark betroffen.

Das hämolysefreie Plasma wurde sofort bei -25°C tiefgeköhlt. Untersuchungen von HEROLD und KEMPER hatten gezeigt, daß es dabei zu keinem Enzymaktivitätsverlust kommt (70). Die Aufarbeitung des Plasmas erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt.

Bestimmt wurden folgende Enzymaktivitäten:

GOT, GPT, GLDH, CPK, LAP, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, LDH und α -HBDH.

4. Methodik der enzymatischen Bestimmungen

a. Geräte

Die Messungen wurden mit Geräten der Abteilung für Klinische Chemie durchgeführt. Zur Verwendung kamen Eppendorf-Photometer mit Küvettenwechselautomatik (temperierbare Küvettenhalter mit 6 Küvetten), Registriereinrichtung und elektrischer Rührstab (Mikromix). (Eppendorf-Gerätebau, Netheler-Hinz, GrubH, Hamburg).

b. Arbeitsweise

Die Aktivitätsmessung sämtlicher Enzyme erfolgte durch fortlaufende Messung der Enzymkinetik. Dabei werden bis auf die alkalische Phosphatase, LAP und die Cholinesterase die Reaktionen gemessen, die mit NAD bzw. NADP gekoppelt sind. Bei den letzteren wird direkt die Farbintensität des freigesetzten p-Nitrophenols und p-Nitroanilin bzw. des Thionitrobenzoats gemessen.

Die Aktivitätsbestimmungen der genannten Enzyme erfolgten im Mikroliter-Maßstab, das Ansetzen der Lösung in Halbmikroküvetten.

Mit Ausnahme der LDH, α -HBDH und der Cholinesterase wurde die Aktivität in der Küvettenwechselaufbauten gemessen. Die Reaktionszeit betrug jeweils 3 mal 15 sec. Die Aktivität der LDH, α -HBDH und der Cholinesterase wurde 60 sec fortlaufend gemessen.

Die Aktivitäten sind graphisch aus dem Enzymwinkel (α) nach der Formel:

$$\text{mU/ml} = \text{tg } \alpha \cdot F$$

errechnet worden. Die entsprechenden Faktoren (F) wurden in der Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1: Methodische Bestimmung der Enzymaktivitäten

	GOT	GPT	GLDH Leer- wert	Haupt- wert	CPK	LAP	Aph	ChE	LDH	α -HBDH
Serum μ l	100	100	200	200	20	50	20	10	50	50
Puffer- substrat μ l	500	500	500	500	500	500	1000	1000	500	500
Vorinku- bation min	0	0	20	20 dann 10 μ l α -KG	5	5	0	0	0	0
Wellen- länge nm	334	334	334	334	334	405	405	405	366	366
Temper- atur $^{\circ}$ C	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Sprei- zung $\Delta E=1,0$ in cm	40	40	40	40	40	40	20	20	20	20
Papier- vor- schub cm/min	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2
Faktor mU/ml bei $\alpha=45^{\circ}$	50	50	14,6	14,6	217	55,6	275	760	333	333
Leer- wert	-	-		+	+	-	-	+	-	-
abzie- hen										

α -KG = α -Ketoglutarat

5. Herstellung des Leberhomogenats

Nach der Blutentnahme, die 40 bzw. 60 Stunden nach der letzten Narkose erfolgte, wurde den Tieren zur Aktivitätsbestimmung der Enzyme im Leberhomogenat und zur Herstellung der histologischen Schnitte die Leber entnommen.

200 mg Leber wurden in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung im HEIDOLPH-Homogenisator (Firma Heidolph, Elektro Kg, Kelheim) für 4-5 Minuten unter Eiskühlung homogenisiert, das Homogenat anschließend 20 Minuten bei 5000 UpM zentrifugiert und das zellfreie Stammhomogenat bis zur Aufarbeitung am gleichen Tag im Eisschrank aufbewahrt. Die Aktivitäten der Enzyme GOT, GPT, GLDH, LAP, alkalische Phosphatase, Cholinesterase und LDH wurden nach den oben beschriebenen Methoden bestimmt.

6. Histologie

Zur Herstellung der histologischen Präparate wurden dünne Leberscheiben aus beiden Leberlappen in 5% Formalin 24 Stunden lang fixiert. Danach wurden 4 u dicke Schnitten mit dem Schlittenmikrotom der Firma JUNG, Heidelberg, angefertigt.

Folgende Färbungen wurden benutzt: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und die Berlinerblau Reaktion. Darüber hinaus wurde die PAS-Reaktion nach HOTCHKISS und McMANUS, die Scharlachrot- und vereinzelt die Sudanschwarz - Färbung durchgeführt.

7. Messung des relativen Lebergewichts

$$\text{relatives Lebergewicht} = \frac{\text{absolutes Lebergewicht}}{\text{Rattengewicht}} \cdot 100$$

8. Statistik

Zur Feststellung der Signifikanz von Mittelwertsuntersuchungen wurde die 2 Faktoren - Varianzanalyse ($p = 2$; $q = 2$ Stufen pro Faktor) und der t-Test durchgeführt, wobei die Berechnung folgender Grundgrößen Vorbedingung war:

- a. arithmetisches Mittel
- b. Standardabweichung
- c. logarithmisches Mittel (geometrisches Mittel)
- d. Standardabweichung der logarithmischen Werte

Die Varianzanalyse dient dem Vergleich der Mittelwerte der Versuchsgruppen mit Halothannarkose und den Versuchsgruppen mit Sauerstoffmangelnarkose (vgl. WINER, B.J. (196)). ¹⁾

Der t-Test dient dem Vergleich zweier Mittelwerte auf ihre signifikanten Unterschiede (vgl. SACHS, S. (121)). ²⁾

In der Beurteilung der Ergebnisse der statistischen Auswertung wurde angesehen

als nicht signifikant, wenn $p > 0,05$

als signifikant, wenn $p < 0,05$

als sehr signifikant, wenn $p < 0,01$

1) Die Berechnungen wurden nach dem Programm 66/67 der P 101 in der Psychosomatischen Klinik durchgeführt.

2) Die Berechnungen wurden an einem PDP 12 Rechner der Firma LEITZ, GmbH, Wetzlar, durchgeführt.

III. Kritik der Methodik

1. Messung der Enzymaktivitäten

Die Messung der Enzymaktivitäten ist gegenüber methodischen Fehlern anfällig. In welchem Ausmaß die Werte bei Enzymaktivitätsbestimmungen streuen, ist erkenntlich aus einer Veröffentlichung, in der die Qualitätskontrollen eines Enzymlabors ausgewertet wurden (145). Dabei sind zwei verschiedene Arten der Kontrolle durchgeführt worden. Einmal wurden täglich käufliche Seren mitgeführt. Hier schwankte die Präzision zwischen 2 und 7%. Zum anderen wurden einige Seren von Patienten am nächsten Tag erneut mitbestimmt. Die Präzision lag bei 7-15%. Beide Angaben entsprechen der relativen Streuung.

2. Aktivitätsbestimmung der γ -Glutamyl-Transpeptidase

In den Rahmen der Bestimmung von Aktivitäten der Leberenzyme gehört auch die γ -Glutamyl-Transpeptidase. Mit der LAP und der APH ist sie eines der cholestase-anzeigenden Enzyme und erfaßt in Kombination mit den Transaminasen (GOT, GPT) einen großen Teil aller hepatobiliären Erkrankungen (143). Bei den Bestimmungen im Serum der Ratte lag die Aktivität des Enzyms unter 1,0 mU/ml. Dies entspricht einer Veröffentlichung von SZASZ (144), wobei die Aktivität im Serum der Ratte bei 0,6 mU/ml und im Leberhomogenat bei 0,13 U/g liegt. Da die Aktivität sowohl im Serum als auch im Homogenat so gering ist, wurde auf die Auswertung dieses Enzyms verzichtet.

3. Sterblichkeit der Tiere

Einige Tiere, die mit Halothan unter hypoxischen Bedingungen narkotisiert wurden (Sauerstoff 12%, Lachgas 88%, Halothan 0,5Vol%), überlebten diesen Versuch nicht. Dabei lag, wie aus Vorversuchen hervorging, die Sterblichkeit der männlichen Ratten weit über der der weiblichen Tiere.

Tabelle 2: Vergleich zwischen der Überlebensquote männlicher und weiblicher Ratten bei hypoxischer Halothannarkose (Sauerstoff 12%, Lachgas 88%, Halothan 0,5Vol%)

Versuchstiere		überlebende Tiere	
n	33	♂	17=51,5%
n	63	♀	50=82,2%

Prämedikation der Tiere mit Atropin (i. m.) senkte die Letalität nur unwesentlich. Bei der Verdoppelung der üblichen Atropindosis (0,014 mg/kg) steigt die Überlebensquote bei den männlichen Ratten um ca. 10%, bei den weiblichen nur um ca. 2%.

Zur Klärung der Todesursache wurde die Leber entnommen (bis 30 min post mortem) und histologisch untersucht.

Histologisch wiesen die Lebern der verstorbenen Tiere eine akute bis subakute Stauung mit folgenden Kriterien auf: Erhebliche Verschmälerung der Leberzellbalken mit weiten Sinus, die zum Teil prall mit Blut gefüllt waren, Acidophilie der Leberzellen mit diffuser feintropfiger Verfettung, Verbreiterung der Periportalfelder durch Oedem und entzündliche Infiltration, zentralnahe lytische und acidophile Gruppennekrosen von Leberzellen. PAS-Reaktion negativ.

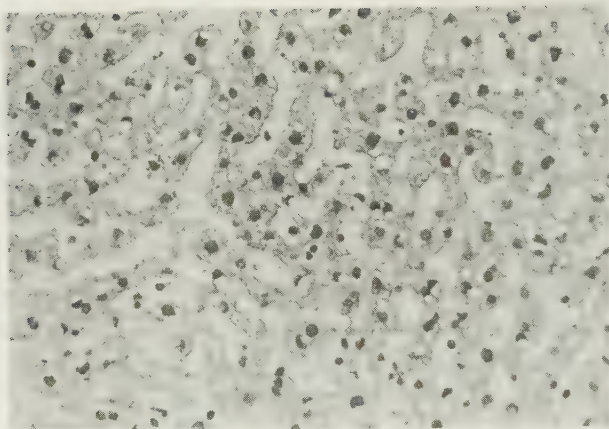


Abb. 2: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, Tod während einer hypoxämischen Halothannarkose (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Verschnälerte Leberzellbalken. Weite Sinus. Fein- bis mittelgrößtropfige Verfettung der Leberzellen. Kompakte, z.T. pyknotische Leberzellkerne. PAS-Reaktion negativ. HE, 100x.

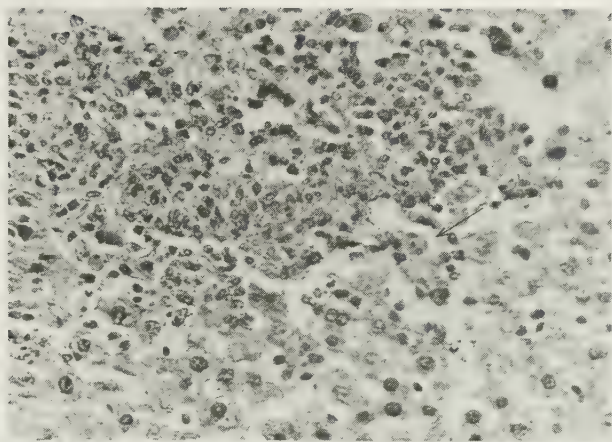


Abb. 3: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte,
Tod während einer hypoxämischen Halothannarkose (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan).
Nekrosefeld mit Rundzellen und gelapptkernigen
Leukozyten, am Rand mehrere Councilmanbodies
(—>) bei akuter Stauungsleber.
HE, 250x.

Bei dreimaliger hypoxämischer Halothannarkose verschlechterte sich der Überlebensquotient der weiblichen Ratten von 82,2% auf 45,5%.

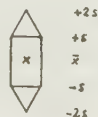
Aus dem histologischen Bild ist abzuleiten, daß diese Ratten nicht infolge etwaiger Halothantoxizität, sondern an einem Herzkreislaufversagen mit der Stauungsleber verstarben.

IV. Ergebnisse

Die Versuchsergebnisse, die bei Halothannarkosen unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen gewonnen wurden, sind aus graphischen Abbildungen und statistischen Tabellen ersichtlich. Es wurde jeweils ein Enzym unter den verschiedenen Narkosebedingungen graphisch dargestellt. Und zwar in der Reihenfolge:

1. Enzymaktivitätsmessung im Serum
2. Enzymaktivitätsmessung im Homogenat

Da zwischen dem geometrischen und arithmetischen Mittel nahezu keine Differenz bestand, ist auf die Darstellung des arithmetischen Mittels verzichtet worden. Die Abbildungen sind so aufgebaut, daß sie das geometrische Mittel mit der dazugehörigen einfachen und doppelten Standardabweichung zeigen.



Die statistischen Ergebnisse mit der Feststellung der Signifikanz der Mittelwertsuntersuchungen sind jeweils unter den Abbildungen aus Tabellen zu entnehmen. Die statistischen Berechnungen wurden generell mit den Logarithmen der Meßwerte durchgeführt.

1. Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessung

a. Tiere nach einmaliger Narkose

Es werden die Ergebnisse einer vierstündigen Narkose unter Sauerstoffmangelbedingungen, normoxischer und hypoxischer Halothangabe

mit denen von Kontrolltieren verglichen. Die Tiere wurden 40 Stunden nach der letzten Narkose getötet.

Die Signifikanz der Mittelwertuntersuchungen wurde mit Hilfe der Varianzanalyse durchgeführt.

Bei einer vierstündigen Narkose unter Sauerstoffmangelbedingungen, sowie normoxischer und hypoxischer Halothangabe konnte bei der Messung der Enzyme im Serum der Ratte eine signifikante Veränderung einiger Enzyme gesehen werden. So sind unter dem Einfluß von Halothan und der isolierten Betrachtung von Halothan/Sauerstoffmangel die Enzymaktivitäten der GPT abgefallen und der APh signifikant angestiegen. Die GLDH und die α -HBDH verändern sich unter Sauerstoffmangelbedingungen und die ChE bei der isolierten Wirkung von Halothan/Sauerstoffmangel.

1. Enzymaktivitätsmessung im Serum

a. GOT

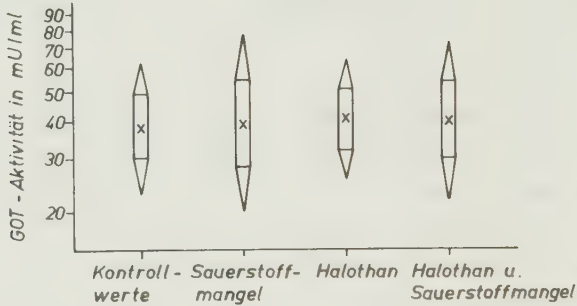


Abb. 4

Abb. 4, Tab. 3 u. 4: GOT-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 3

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	38,68	39,63	41,24	40,59
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	30,4-49,1	28,2-55,5	32,9-51,6	30,1-54,6
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	23,9-62,4	20,1-77,7	26,3-64,6	22,4-73,5

Tabelle 4

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	1,1172	0,0137	0,2206
p	>0,05	>0,05	>0,05

b. GPT

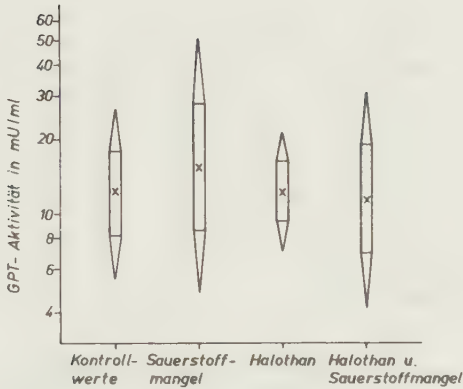


Abb. 5

Abb. 5, Tab. 5 u. 6: GPT-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 5

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	12,27	15,68	12,45	11,73
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	8,24-18,2	8,61-28,3	9,43-16,4	7,02-19,6
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	5,53-27,1	4,81-51,1	7,14-21,7	4,20-32,7

Tabelle 6

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	3,9498	1,7944	4,8421
p	< 0,05	> 0,05	< 0,05

c. GLDH

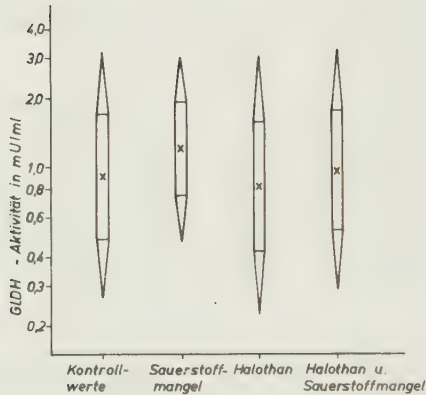


Abb. 6

Abb. 6, Tab. 7 u. 8: GLDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50 %N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 7

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	0,915	1,20	0,82	0,96
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	0,48-1,70	0,75-1,92	0,42-1,57	0,52-1,77
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	0,26-3,19	0,47-3,09	0,22-3,00	0,29-3,27

Tabelle 8

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	3,3772	6,0530	0,3924
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05

d. CPK

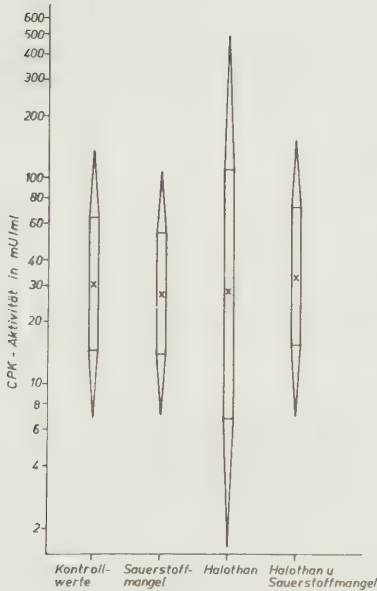


Abb. 7

Abb. 7: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Tab. 8 u. 9: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 8

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	30,72	27,69	28,76	33,68
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	14,6-64,6	14,0-54,6	6,81-121,4	15,4-73,2
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	6,94-135,8	7,12-107,7	1,61-512,6	7,12-159,3

Tabelle 9

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	0,2006	0,03484	0,8152
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

e. LAP

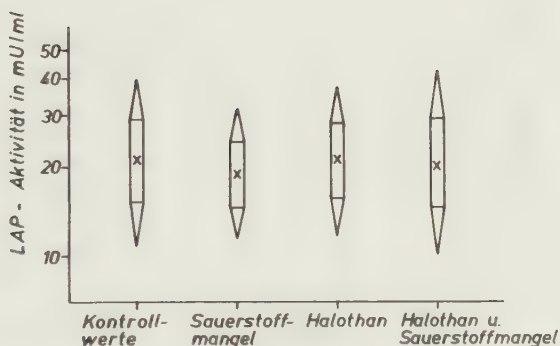


Abb. 8

Abb. 8, Tab. 10 u. 11: LAP-Aktivität im Serum, gemessen 40 Std nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5 Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5 Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 10

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	21,11	19,07	21,14	20,64
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	15,2-29,3	14,7-24,6	15,8-28,2	14,4-29,6
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	10,9-39,9	11,4-31,8	11,8-37,7	10,0-42,4

Tabelle 11

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	0,7417	1,7912	0,6813
p	>0,05	>0,05	>0,05

f. A_{Ph}

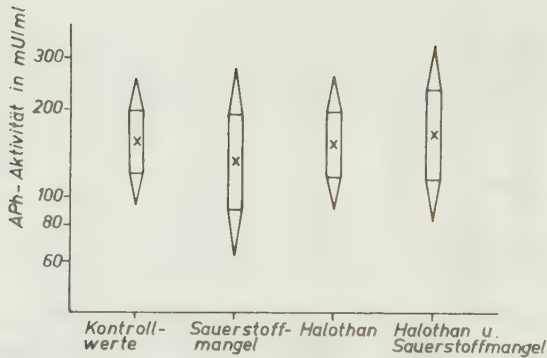


Abb. 9

Abb. 9, Tab. 12 u. 13: APh-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 12

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	154,9	132,0	154,1	166,6
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	120,0-199,8	90,9-191,9	119,0-199,6	117,0-237,3
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	93,2-257,7	62,5-278,7	91,8-258,5	82,1-337,9

Tabelle 13

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	5,7419	0,7419	6,3333
p	< 0,05	> 0,05	< 0,05

g. ChE

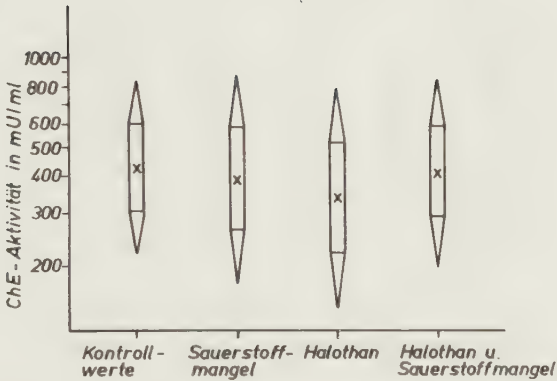


Abb. 10

Abb. 10, Tab. 14 u. 15: ChE-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 14

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	433, 0	396, 3	342, 2	417, 9
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	309, 7-605, 4	265, 2-592, 4	222, 4-526, 6	290, 7-600, 8
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	221, 5-846, 5	177, 5-885, 3	144, 5-810, 4	199, 8-863, 6

Tabelle 15

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	2, 4784	0, 9244	6, 2050
p	> 0, 05	> 0, 05	< 0, 05

h. LDH

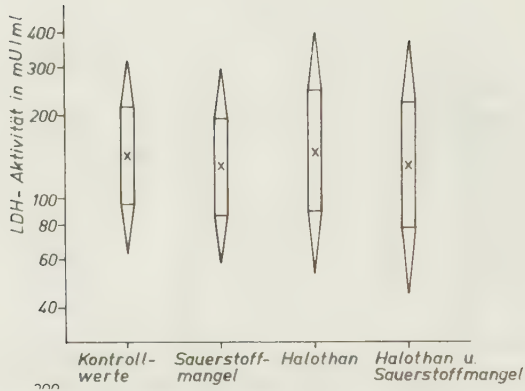


Abb. 11

Abb. 11, Tab. 16 u. 17: LDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 16

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	144,1	131,8	149,5	132,0
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	95,4-217,8	87,4-198,7	90,5-246,9	78,2-222,9
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	63,1-329,0	58,0-299,5	54,8-407,7	46,6-376,1

Tabelle 17

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	0,0761	2,3169	0,0589
p	>0,05	>0,05	>0,05

i. α -HBDH

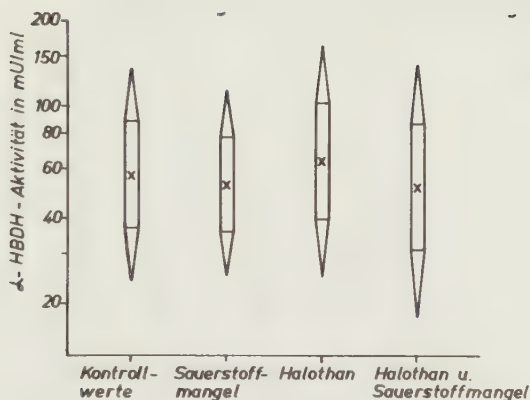


Abb. 12

Abb. 12, Tab. 18 u. 19: α -HBDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 18

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$ (mU/ml)	57,7	53,9	64,7	52,2
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	37,4-89,1	36,9-78,8	40,0-104,8	31,2-87,3
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	24,2-137,7	25,2-115,2	24,7-169,8	18,7-146,0

Tabelle 19

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	0,3666	4,2410	1,1487
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05

2. Enzymaktivitätsbestimmung im Homogenat

a. GOT

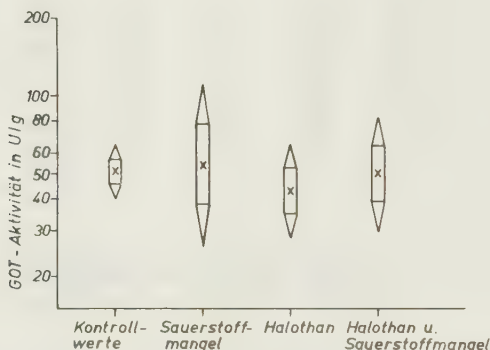


Abb. 13

Abb. 13, Tab. 20 u. 21: GOT-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Std nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 20

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	51,22	54,78	43,24	50,23
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	45,5-57,6	38,2-78,5	35,0-53,4	39,0-64,6
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	40,4-64,9	26,6-112,5	28,3-65,9	30,3-83,1

Tabelle 21

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	4,7118	3,3644	0,5169
p	< 0,05	> 0,05	> 0,05

b. GPT

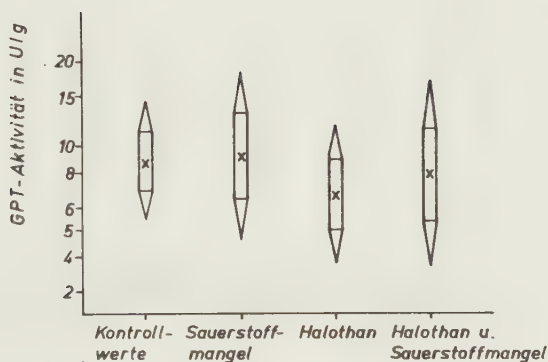


Abb. 14

Abb. 14, Tab. 22 u. 23: GPT-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdh nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 22

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	8,85	9,26	6,75	8,01
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	6,92-11,3	6,52-13,1	5,07-9,00	5,47-11,7
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	5,41-14,4	4,60-18,6	3,80-12,0	3,73-17,1

Tabelle 23

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	7,6165	2,0310	0,6735
p	<0,01	>0,05	>0,05

c. GLDH

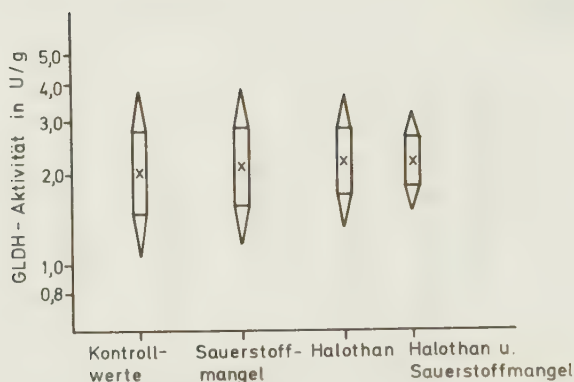


Abb. 15

Abb. 15, Tab. 24 u. 25: GLDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 24

	Kontrollwerte	Sauerstoffmangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	2,02	2,12	2,19	2,19
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,48-2,76	1,58-2,85	1,70-2,84	1,81-2,64
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	1,09-3,76	1,17-3,83	1,31-3,67	1,50-3,19

Tabelle 25

	Halothan (A)	Sauerstoffmangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	0,8104	0,1100	0,1467
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

d. LAP



Abb. 16

Abb. 16, Tab. 26 u. 27: LAP-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 26

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	0,6426	0,6500	0,6726	0,6177
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,56-0,72	0,59-0,71	0,60-0,75	0,53-0,71
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,50-0,82	0,53-0,78	0,53-0,84	0,45-0,83

Tabelle 27

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	0,0195	1,0357	3,6071
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

e. A_{Ph}

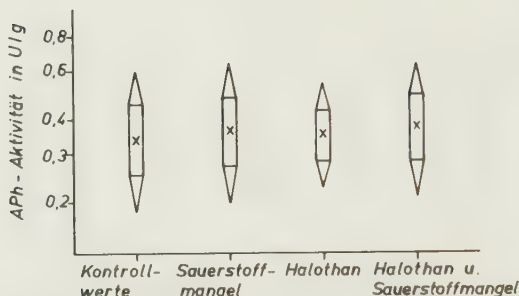


Abb. 17

Abb. 17, Tab. 28 u. 29: A_{Ph}-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan), und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 28

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	0,33	0,36	0,35	0,37
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,25-0,45	0,27-0,48	0,28-0,43	0,28-0,49
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,18-0,61	0,20-0,64	0,22-0,54	0,21-0,64

Tabelle 29

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	0,3405	0,8623	0,0072
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

f. ChE

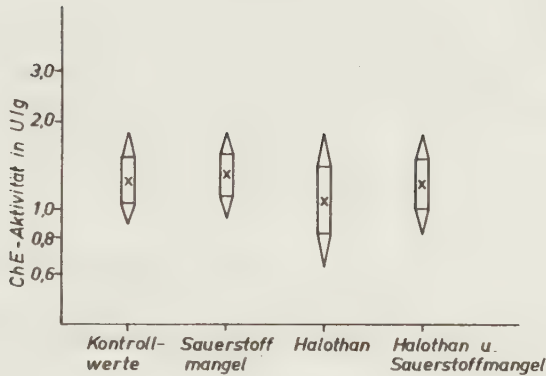


Abb. 18

Abb. 18, Tab. 30 u. 31: ChE-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 30

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	1,27	1,32	1,08	1,24
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,06-1,52	1,11-1,57	0,83-1,42	1,01-1,51
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,89-1,82	0,94-1,86	0,63-1,85	0,82-1,85

Tabelle 31

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	5,3580	2,9506	0,9135
p	< 0,05	> 0,05	> 0,05

g. LDH

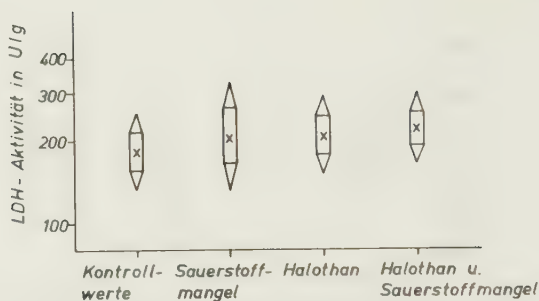


Abb. 19

Abb. 19, Tab. 32 u. 33: LDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan), und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 32

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	18	18	18
$\bar{x}$ (U/g)	184,4	208,8	209,1	220,4
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	157,1-216,5	166,7-261,4	178,1-245,5	191,7-253,4
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	133,8-254,2	133,2-327,4	151,7-288,2	166,8-291,3

Tabelle 33

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/68	1/68	1/68
F	4,8750	4,7321	0,7857
p	<0,05	<0,05	>0,05

Auch bei der Messung der Aktivitäten der Enzyme im Homogenat konnten signifikante Veränderungen festgestellt werden. So nimmt unter Einfluß von Halothan die Aktivität der GOT , GPT und ChE ab. Die Aktivität der LDH nimmt sowohl unter Sauerstoffmangelgabe als auch Halothannarkose signifikant zu.

b. Tiere nach dreimaliger Narkose

1. Blut- und Leberentnahme 40 Stunden nach der letzten Narkose

Es werden die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen nach dreimal wiederholter Sauerstoffmangelgabe und normoxischer sowie hypoxischer Halothannarkose im Abstand von jeweils 5 Tagen mit denen von Kontrolltieren verglichen.

Die Signifikanz der Mittelwertsuntersuchungen wurde mit Hilfe des t-Test bestimmt.

1. Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum

a. GOT

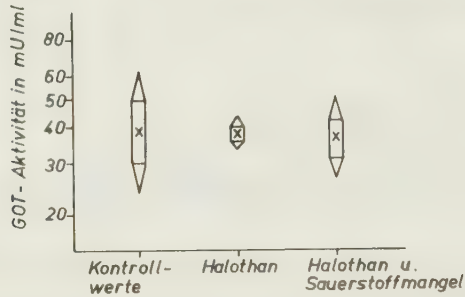


Abb. 20

Abb. 20, Tab. 34: GOT-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 34

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	38,68	38,12	36,47
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	30,4-49,1	35,7-40,6	31,0-42,7
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	23,9-62,4	33,4-43,4	26,4-50,2
	I-II	I-III	II-III
t	0,1906	0,7165	0,8083
FG	81	80	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

b. GPT

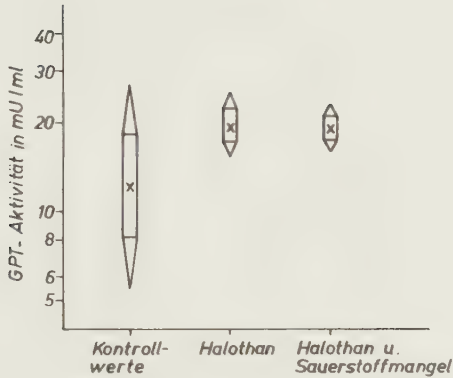


Abb. 21

Abb. 21, Tab. 35: GPT-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 35

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	12, 27	19, 72	19, 37
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	8, 24-18, 2	17, 2-22, 5	17, 7-21, 1
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	5, 53-27, 1	15, 0-25, 8	16, 2-23, 1
	I-II	I-III	II-III
t	3, 7251	3, 4156	0, 3360
FG	81	80	17
p	< 0, 01	< 0, 01	> 0, 05

c. GLDH

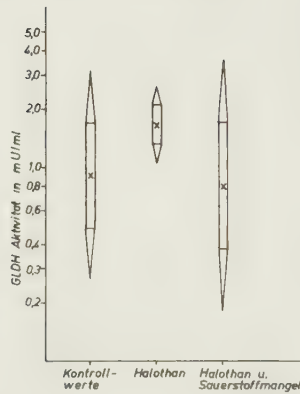


Abb. 22

Abb. 22, Tab. 36: GLDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 36

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	0,915	1,67	0,809
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	0,48-1,70	1,33-2,11	0,32-1,71
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	0,26-3,19	1,05-2,66	0,18-3,63
	I-II	I-III	II-III
t	3,0277	0,5406	2,9251
FG	81	80	17
p	< 0,01	> 0,05	< 0,01

d. CPK

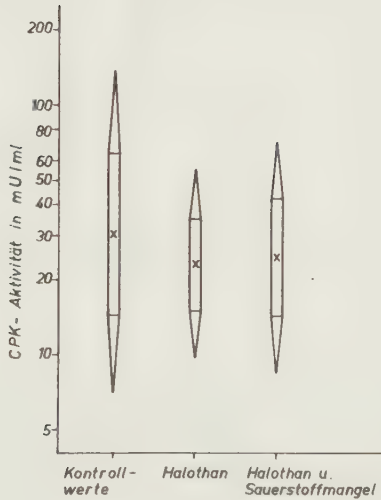


Abb. 23

Abb. 23: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen

Tab. 37: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5 Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 37

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	30,72	23,18	24,81
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	14,6-64,6	15,0-35,6	14,4-42,4
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	6,94-135,8	9,82-54,6	8,46-72,7
	I-II	I-III	II-III
t	1,1677	0,8329	0,5462
FG	81	80	17
p	>0,05	>0,05	>0,05

e. LAP

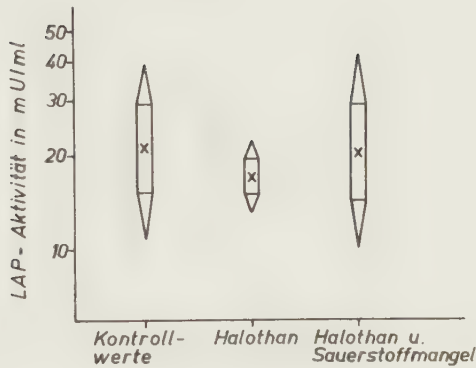


Abb. 24

Abb. 24, Tab. 38: LAP-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 38

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	21, 11	17, 16	20, 56
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	15, 2-29, 3	15, 0-19, 5	14, 3-29, 4
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	10, 9-39, 9	13, 1-22, 3	10, 0-42, 2
	I-II	I-III	II-III
t	1, 9662	0, 2334	1, 4873
FG	81	80	17
p	< 0, 05	> 0, 05	> 0, 05

f. Aph



Abb. 25

Abb. 25, Tab. 39: APh-Aktivität im Serum, gemessen 40 Std nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 39

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	154,9	193,0	151,5
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	120,0-199,8	160,9-231,7	96,3-238,3
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	93,2-257,7	134,1-278,0	61,2-374,9
	I-II	I-III	II-III
t	2,7850	0,1600	1,5618
FG	81	80	17
p	< 0,01	> 0,05	> 0,05

g. ChE



Abb. 26

Abb. 26, Tab. 40: ChE-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 40

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	433,04	418,16	367,13
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	309,7-605,4	260,0-672,5	250,3-538,4
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	221,5-846,5	161,6-1081,7	170,6-789,8
	I-II	I-III	II-III
t	0,2932	1,3735	0,6523
FG	81	80	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

h. LDH

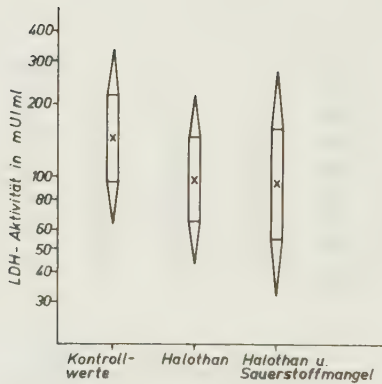


Abb. 27

Abb. 27, Tab. 41: LDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten, und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 41

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	144,15	97,80	94,02
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	95,4-217,8	65,3-146,4	55,3-159,7
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	63,1-329,0	43,6-219,1	32,5-217,4
	I-II	I-III	II-III
t	2,0502	2,1185	0,1834
FG	81	80	17
p	< 0,05	< 0,05	> 0,05

i. α -HBDH

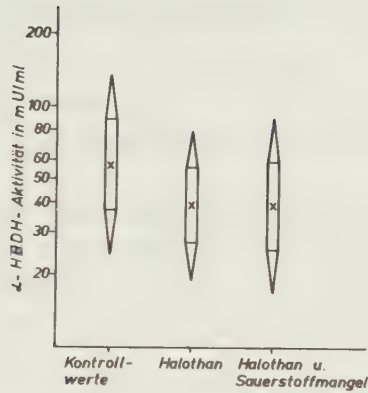


Abb. 28

Abb. 28, Tab. 42: α -HBDH-Aktivität im Serum, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 42

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	57,75	39,17	39,53
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	37,4-89,1	27,3-56,0	25,9-60,1
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	24,2-137,7	19,1-80,1	17,0-91,6
	I-II	I-III	II-III
t	2,9755	2,7359	0,0512
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Unter dreimaliger Narkose im Abstand von jeweils 5 Tagen wurde ein Aktivitätsabfall bei einigen Enzymen festgestellt. So sind Aktivitäten der GPT, GLDH und APh im Vergleich zu denen der Kontrolltiere signifikant höher. Die GPT-Aktivität verändert sich ebenfalls unter hypoxischen Halothanbedingungen.

Der Mittelwert der LAP unter normoxischer Halothannarkose und der LDH und α -HBDH unter normoxischer und hypoxischer Halothannarkose liegt signifikant unter dem der Kontrollgruppe, aber ohne daß er dadurch pathologisch wird.

2. Enzymaktivitätsbestimmungen im Homogenat

a. GOT

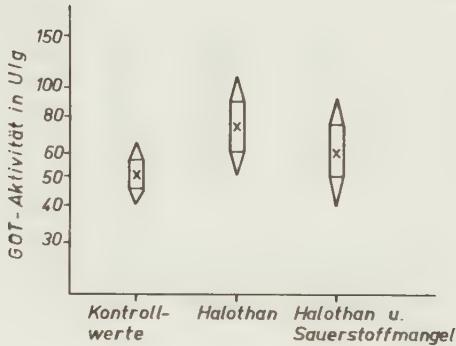


Abb. 29

Abb. 29, Tab. 43: GOT-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 43

	Kontrollwerte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	51,22	74,89	61,93
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	45,5-57,6	61,2-91,5	50,1-76,4
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	40,4-64,9	50,1-111,8	40,6-94,3
	I-II	I-III	II-III
t	6,3652	3,0403	2,0155
FG	26	25	17
p	<0,01	<0,01	<0,05

b. GPT

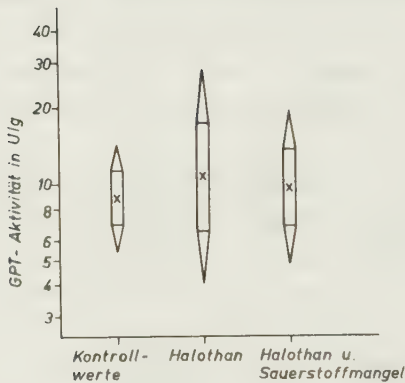


Abb. 30

Abb. 30, Tab. 44: GPT-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5 Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5 Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 44

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	8,85	10,71	9,75
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	6,92-11,3	6,59-17,4	6,85-13,8
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	5,41-14,4	4,05-28,2	4,81-19,7
	I-II	I-III	II-III
t	1,3849	0,8348	0,4731
FG	26	25	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

c. GLDH

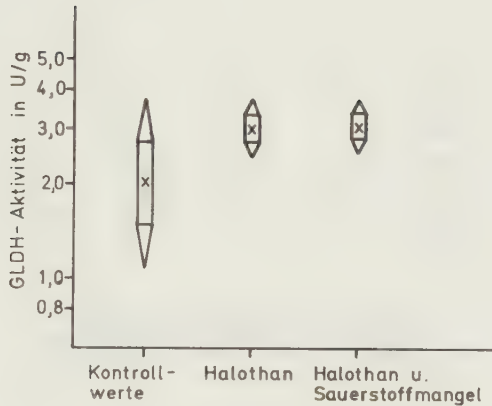


Abb. 31

Abb. 31, Tab. 45: GLDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 45

	Kontroll- werte	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	2,02	3,02	3,11
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,48-2,76	2,71-3,37	2,83-3,41
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	1,09-3,76	2,43-3,75	2,57-3,75
	I-II	I-III	II-III
t	3,9246	4,0211	0,6007
FG	26	25	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05

d. LAP

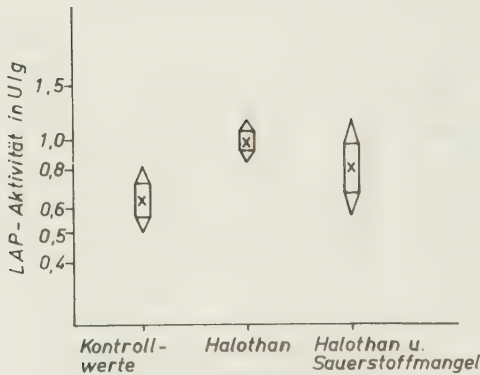


Abb. 32

Abb. 32, Tab. 46: LAP-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 46

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	0,642	0,996	0,808
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,56-0,72	0,92-1,07	0,67-0,97
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,50-0,82	0,85-1,15	0,56-1,16
	I-II	I-III	II-III
t	10,289	3,9036	3,3229
FG	26	25	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,01

e. A_{Ph}

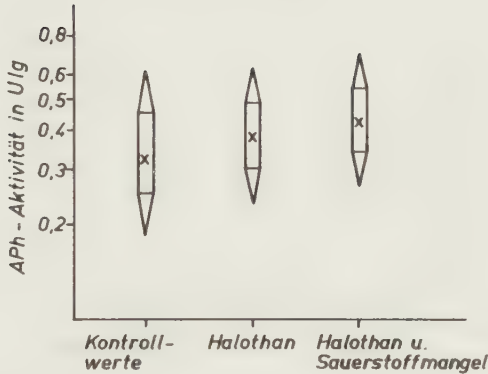


Abb. 33

Abb. 33, Tab. 47: A_{Ph}-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Std nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 47

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	0,337	0,386	0,436
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,25-0,45	0,30-0,49	0,34-0,55
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,18-0,61	0,23-0,63	0,26-0,71
	I-II	I-III	II-III
t	1,2147	2,2238	1,0804
FG	26	25	17
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05

f. ChE

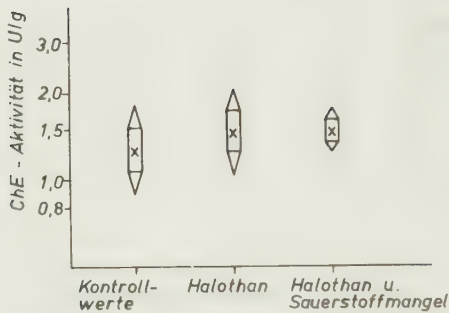


Abb. 34

Abb. 34, Tab. 48: ChE-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 48

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	1,27	1,47	1,49
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,06-1,52	1,24-1,74	1,36-1,62
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,89-1,82	1,04-2,07	1,25-1,77
	I-II	I-III	II-III
t	2,0509	2,4282	0,1800
FG	26	25	17
p	< 0,05	< 0,05	> 0,05

g. LDH

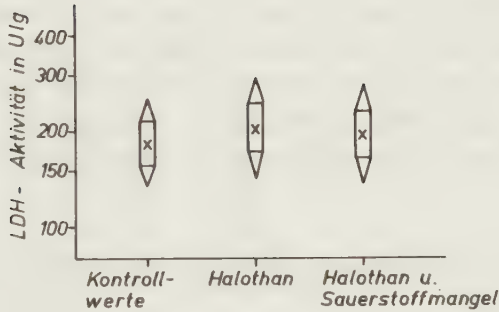


Abb. 35

Abb. 35, Tab. 49: LDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 49

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	184,4	207,3	197,6
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	157,1-216,5	172,6-249,1	165,0-236,6
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	133,8-254,2	143,6-299,3	137,8-283,2
	I-II	I-III	II-III
t	1,2612	0,5884	0,5756
FG	26	25	17
p	>0,05	>0,05	>0,05

Die Messung der Enzymaktivitäten im Leberhomogenat ergibt bei allen Enzymen bis auf die GPT und LDH einen Anstieg der Aktivität gegenüber den Kontrolltieren. So sind die Bestimmungen der GOT, GLDH und LAP sowohl bei normoxischer als auch bei hypoxischer Halothannarkose signifikant verändert. Einen weitaus geringeren Anstieg der Aktivität zeigt die ChE. Die APh steigt demgegenüber nur unter dem Einfluß einer hypoxischen Narkose an.

2. Blut- und Leberentnahme 60 Stunden nach der letzten Narkose

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten im Serum und Homogenat 60 Stunden nach einer dreimaligen Narkose im Abstand von 5 Tagen dient der Kontrolle, in wie weit sich die Veränderungen, die 40 Stunden nach der letzten Narkose gemessen wurden, zurückgebildet haben, oder ob ein weiterer Aktivitätsanstieg zu verzeichnen war.

1. Enzymaktivitätsbestimmung im Serum

a. GOT

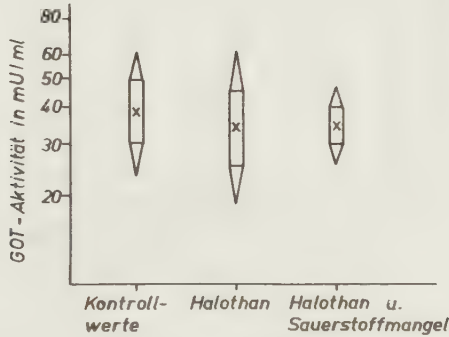


Abb. 36

Abb. 36, Tab. 50: GOT-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 50

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	38,68	34,04	34,89
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	30,4-49,1	25,3-45,6	30,0-40,5
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	23,9-62,4	18,9-61,2	25,8-47,1
	I-II	I-III	II-III
t	1,5428	1,3834	0,2479
FG	81	80	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

b. GPT

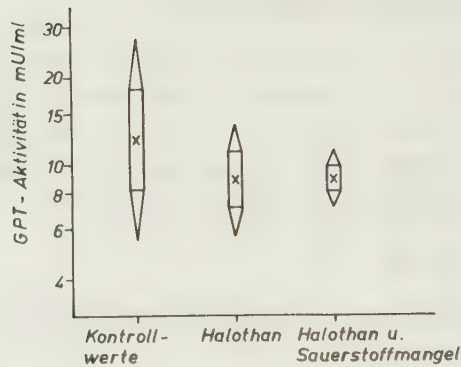


Abb. 37

Abb. 37, Tab. 51: GPT-Aktivität im Serum, gemessen 60 Std nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 51

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	12,27	8,91	8,95
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	8,24-18,2	7,15-11,1	8,03-9,97
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	5,53-27,1	5,74-13,8	7,21-11,1
	I-II	I-III	II-III
t	2,4817	2,3567	0,0530
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,05	> 0,05

c. GLDH

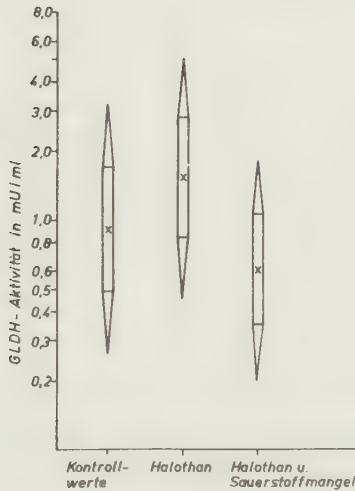


Abb. 38

Abb. 38: GLDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Tab. 52: GLDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 52

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	0,915	1,54	0,61
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	0,48-1,70	0,84-2,80	0,35-1,06
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	0,26-3,19	0,46-5,09	0,20-1,82
	I-II	I-III	II-III
t	2,4923	1,8108	3,4867
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,05	< 0,01

d. CPK

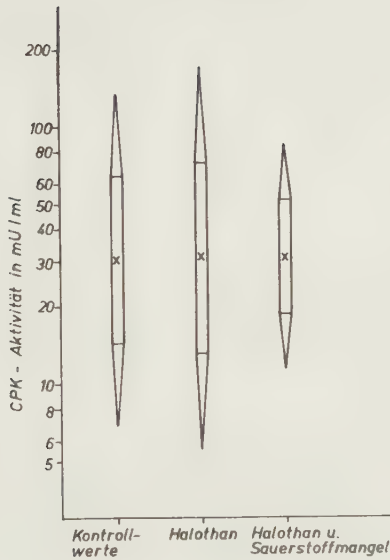


Abb. 39

Abb. 39: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Tab. 53: CPK-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 53

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	30,72	31,08	31,32
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	14,6-64,6	13,0-73,8	18,8-52,0
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	6,94-135,8	5,51-175,3	11,3-86,4
	I-II	I-III	II-III
t	0,0461	0,0760	0,0231
FG	81	80	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

e. LAP

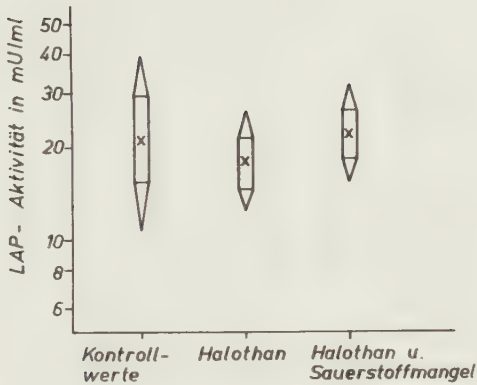


Abb. 40

Abb. 40, Tab. 54: LAP-Aktivität im Serum, gemessen 60 Std nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 54

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	21, 11	18, 00	22, 32
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	15, 2-29, 3	14, 9-21, 6	18, 5-26, 8
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	10, 9-39, 9	12, 4-26, 0	15, 3-32, 4
	I-II	I-III	II-III
t	1, 4993	0, 4990	2, 5256
FG	81	80	17
p	> 0, 05	> 0, 05	< 0, 05

f. A_{Ph}

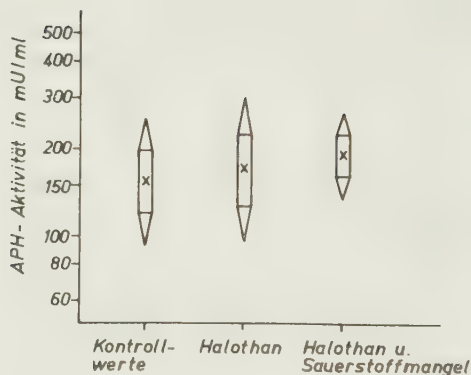


Abb. 41

Abb. 41, Tab. 55: APh-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 55

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	154,99	171,34	192,05
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	120,0-199,8	128,7-227,9	162,7-226,6
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	93,2-257,7	96,7-303,3	137,8-267,5
	I-II	I-III	II-III
t	1,1540	2,4597	1,0481
FG	81	80	17
p	> 0,05	< 0,01	> 0,05

g. ChE

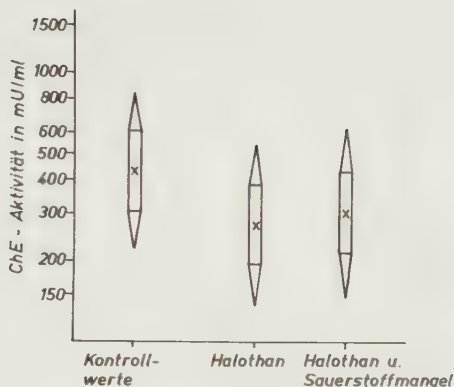


Abb. 42

Abb. 42, Tab. 56: ChE-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 56

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	433, 0	273, 7	304, 7
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	309, 7-605, 4	194, 2-385, 8	211, 9-438, 0
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	221, 5-846, 5	137, 8-543, 7	147, 4-629, 7
	I-II	I-III	II-III
t	4, 0418	2, 9386	0, 6610
FG	81	80	17
p	< 0, 01	< 0, 01	> 0, 05

h. LDH

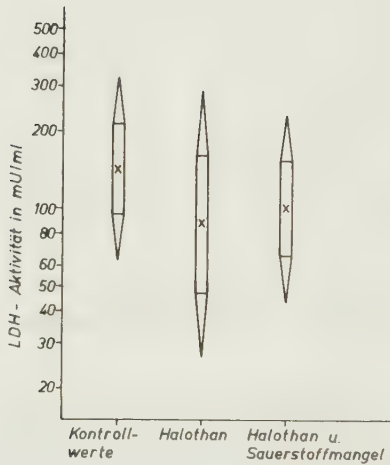


Abb. 43

Abb. 43: LDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Tab. 57: LDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 57

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	144,15	88,10	101,14
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	95,4-217,8	47,9-161,8	66,1-154,5
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	63,1-329,0	26,1-297,2	43,3-236,2
	I-II	I-III	II-III
t	3,3446	2,4454	0,5672
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05

g. α -HBDH

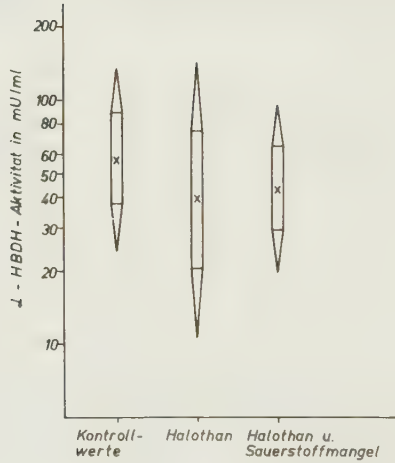


Abb. 44

Abb. 44: α -HBDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Tab. 58: α -HBDH-Aktivität im Serum, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 58

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$ (mU/ml)	57,75	39,52	43,76
$\bar{x} \pm s$ (mU/ml)	37,4-89,1	20,6-75,7	29,3-65,2
$\bar{x} \pm 2s$ (mU/ml)	24,2-137,7	10,7-145,0	19,6-97,3
	I-II	I-III	II-III
t	2,6733	2,0704	0,4049
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,05	> 0,05

Mißt man die Enzymaktivitäten im Serum der Ratte bei dreimaliger Narkose erst 60 Stunden nach der letzten Halothangabe, so kommt es zum Aktivitätsanstieg der GLDH und APh. Die Aktivität der GLDH steigt unter normoxischer und hypoxischer, die der APh nur unter hypoxischer Halothannarkose an.

Bei einer Reihe von Enzymen (GPT, ChE, LDH, α -HBDH) liegt beim Halothanversuch der Mittelwert der Aktivitäten sowohl unter normoxischen als auch hypoxischen Bedingungen unter dem der Kontrollgruppe.

2. Enzymaktivitätsbestimmungen im Homogenat

a. GOT

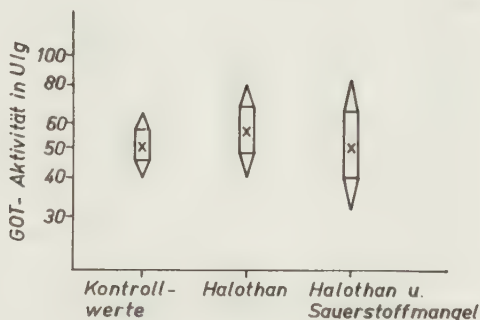


Abb. 45

Abb. 45, Tab. 59: GOT-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 59

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	51,22	57,64	51,90
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	45,5-57,6	48,6-68,2	40,6-66,3
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	40,4-64,9	41,0-80,8	31,8-84,7
	I-II	I-III	II-III
t	2,1885	0,2034	1,0954
FG	26	25	17
p	< 0,05	> 0,05	> 0,05

b. GPT

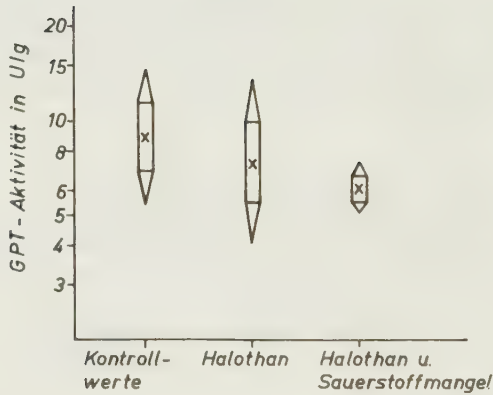


Abb. 46

Abb. 46, Tab. 60: GPT-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 60

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	8,85	7,38	6,11
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	6,92-11,3	5,48-9,94	5,58-6,69
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	5,41-14,4	4,07-13,3	5,09-7,32
	I-II	I-III	II-III
t	1,7348	4,3387	1,8347
FG	26	25	17
p	< 0,05	< 0,01	< 0,05

c. GLDH

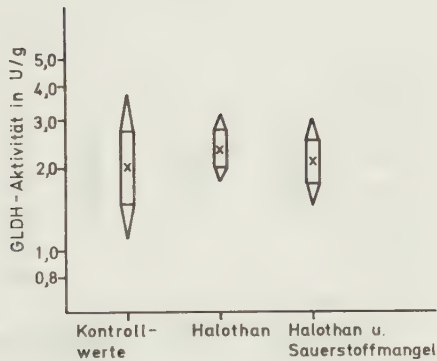


Abb. 47

Abb. 47, Tab. 61: GLDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 61

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	2,02	2,35	2,11
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,48-2,76	2,04-2,79	1,76-2,53
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	1,09-3,76	1,79-3,19	1,47-3,02
	I-II	I-III	II-III
t	1,5787	0,3712	1,6154
FG	26	25	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

d. LAP

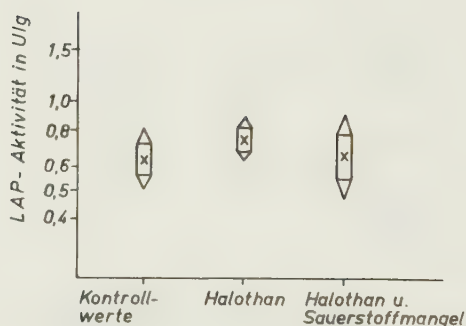


Abb. 48

Abb. 48, Tab. 62: LAP-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 62

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	0,6426	0,7521	0,6609
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,56-0,72	0,68-0,82	0,55-0,78
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,50-0,82	0,63-0,89	0,47-0,92
	I-II	I-III	II-III
t	3,5829	0,4966	2,1240
FG	26	25	17
p	< 0,01	> 0,05	< 0,05

e. A_{Ph}

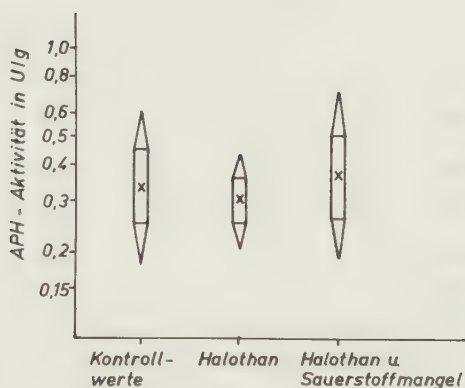


Abb. 49

Abb. 49, Tab. 63: A_{Ph}-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 63

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	0,33	0,30	0,37
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	0,25-0,45	0,25-0,36	0,26-0,51
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,18-0,61	0,20-0,43	0,19-0,72
	I-II	I-III	II-III
t	1,1016	0,7469	1,7246
FG	26	25	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

f. ChE

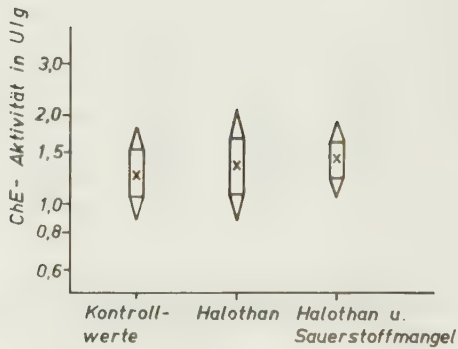


Abb. 50

Abb. 50, Tab. 64: ChE-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 64

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	1,27	1,36	1,43
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	1,06-1,52	1,09-1,69	1,23-1,66
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	0,89-1,82	0,88-2,11	1,06-1,93
	I-II	I-III	II-III
t	0,8742	1,6439	0,5434
FG	26	25	17
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

g. LDH

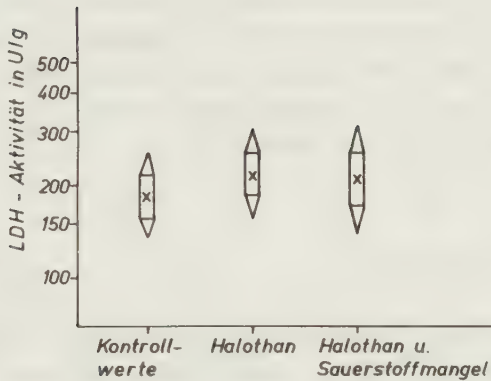


Abb. 51

Abb. 51, Tab. 65: LDH-Aktivität im Homogenat, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 65

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	18	10	9
$\bar{x}$ (U/g)	184,4	219,2	211,7
$\bar{x} \pm s$ (U/g)	157,1-216,5	186,8-257,3	172,6-259,6
$\bar{x} \pm 2s$ (U/g)	133,8-254,2	159,2-301,9	140,7-318,4
	I-II	I-III	II-III
t	2,1103	1,4376	0,4212
FG	26	25	17
p	< 0,05	> 0,05	< 0,05

60 Stunden nach dreimaliger Narkose im Abstand von 5 Tagen ergeben sich folgende Veränderungen im Leberhomogenat: ein Anstieg der Aktivität der GOT, LAP und LDH unter normoxischer Halothannarkose und ein Abfall der Aktivität der GPT sowohl unter normoxischer als auch hypoxischer Halothannarkose.

2. Relatives Lebergewicht

Es wird das relative Lebergewicht nach einer vierstündigen Narkose unter den vier verschiedenen Versuchsbedingungen mit Hilfe der Varianzanalyse verglichen. Die Lebern wurden 40 Stunden nach der letzten Narkose entnommen.

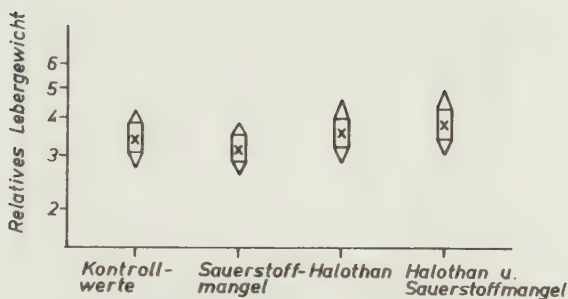


Abb. 52

Abb. 52, Tab. 66 u. 67: Relatives Lebergewicht, gemessen 40 Stdn nach einmaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontroll-, Sauerstoffmangel- (12% O₂, 88% N₂O), normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) und hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und Varianzanalyse.

Tabelle 66

	Kontroll- werte	Sauerstoff- mangel	Halothan	Halothan u. Sauerstoffmangel
n	73	44	50	50
$\bar{x}$	3,41	3,18	3,64	3,86
$\bar{x} \pm s$	3,06-3,81	2,88-3,51	3,24-4,09	3,42-4,91
$\bar{x} \pm 2s$	2,74-4,25	2,61-3,88	2,81-4,60	3,04-4,37

Tabelle 67

	Halothan (A)	Sauerstoff- mangel (B)	Halothan/ Sauerstoffmangel (AB)
FG	1/172	1/172	1/172
F	60,00	0,0869	15,0434
p	< 0,01	> 0,05	< 0,01

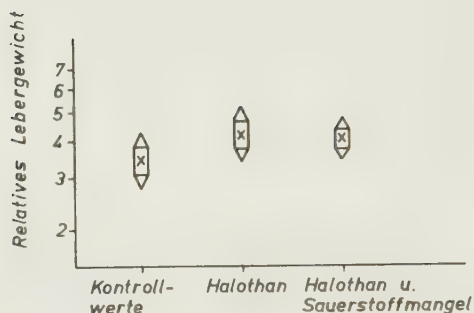


Abb. 53

Abb. 53, Tab. 68: Relatives Lebergewicht, gemessen 40 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 68

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$	3,41	4,19	4,03
$\bar{x} \pm s$	3,06-3,81	3,74-4,66	3,73-4,36
$\bar{x} \pm 2s$	2,74-4,25	3,39-5,19	3,45-4,71
	I-II	I-III	II-III
t	5,5903	4,4245	0,8996
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05

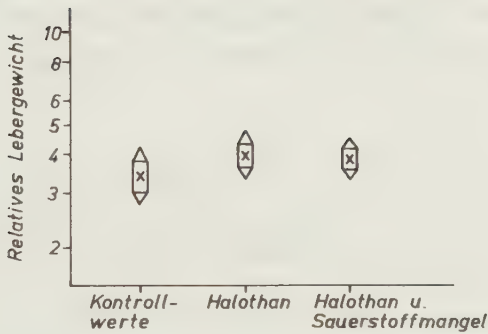


Abb. 54

Abb. 54, Tab. 69: Relatives Lebergewicht, gemessen 60 Stdn nach dreimaliger Narkose. Vergleich zwischen Kontrollwerten und normoxischen (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan) sowie hypoxischen Halothanwerten (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan) auf Grund von Mittelwerten, Standardabweichungen und t-Test.

Tabelle 69

	Kontroll- werte I	Halothan II	Halothan u. Sauerstoffmangel III
n	73	10	9
$\bar{x}$	3,41	3,99	3,90
$\bar{x} \pm s$	3,06-3,81	3,64-4,37	3,60-4,22
$\bar{x} \pm 2s$	2,74-4,25	3,32-4,79	3,32-4,56
	I-II	I-III	II-III
t	4,3080	3,5135	0,5998
FG	81	80	17
p	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Sowohl unter normoxischer als auch hypoxischer Halothangabe steigt das relative Lebergewicht bei einmaliger und mehrmaliger Narkose signifikant an. Dabei liegt das Maximum des Anstiegs bei der dreimaligen Narkose im Abstand von 5 Tagen und Tötung der Tiere 40 Stunden nach der letzten Halothangabe.

3. Histologische Ergebnisse

Die entnommenen Lebern der Ratten zeigen nach Gabe der drei verschiedenen Narkosegemische weder bei ein- noch bei dreimaliger Wiederholung der Narkose makroskopische Veränderungen.

a. Tiere nach einmaliger Narkose

1. unter hypoxischen Bedingungen

Der lichtmikroskopische Befund dieser Gruppe unterscheidet sich bei den meisten Tieren nicht wesentlich von dem der Kontrolltiere.

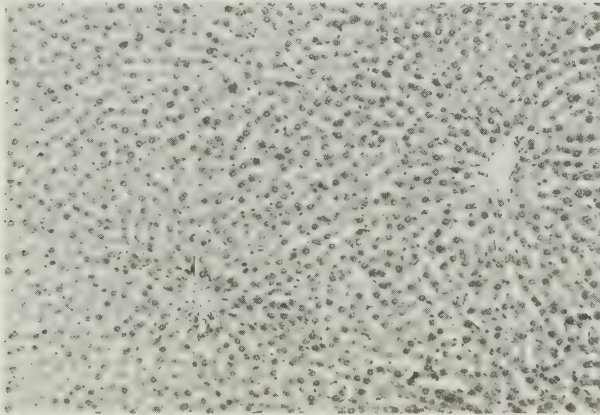


Abb. 55: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, Kontrolltier.
Unauffälliges Periportalfeld und Zentralregion.
HE, 100x.

Die Periportalfelder sind nicht entzündlich infiltriert; die interlobulären Gallengänge weisen keine Schädigung ihres Epithels auf.

Die Leberzellen sind normal groß, desgleichen Zellkerne und Nucleoli. Zentralnah sieht man um einige acidophil untergehende Leberzellen eine Rundzell- und Sternzellreaktion. Hier ist auch die Basophilie der Leberzellen nicht mehr nachweisbar. PAS-positives Material wird in allen Leberzellen gespeichert, dagegen keine Pigmente. Hier und da sind Sternzellen aktiviert.

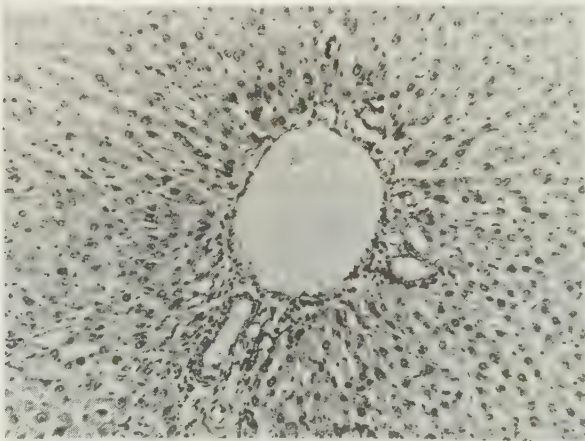


Abb. 56: Leber einer 200g schweren weiblichen Ratte, 40 Stdn. nach Sauerstoffmangelverhältnissen (12% O₂, 88% N₂O). Unauffälliges Periportalfeld; Sternzellaktivierung. HE, 250x.

2. unter Halothan

Im Vergleich zu Abb. 55 und den Tieren des Kontrollkollektivs sind lichtmikroskopisch an den Leberschnitten der Versuchstiere dieser Gruppe wiederum keine Veränderungen im Bereich der Periportalfelder nachzuweisen. Das Parenchym der Leberzellen jedoch ist schollig verklumpt und liegt häufig peripher. Auf diese Weise er-

scheinen die Leberzellen mit deutlich betonten Leberzellgrenzen. Der Kern ist kompakt und weist ein unauffälliges Chromatingerüst auf. PAS-positives Material wird in den Leberzellen gespeichert, eine Verfettung der Leber- oder Sternzellen ist nicht erkennbar.

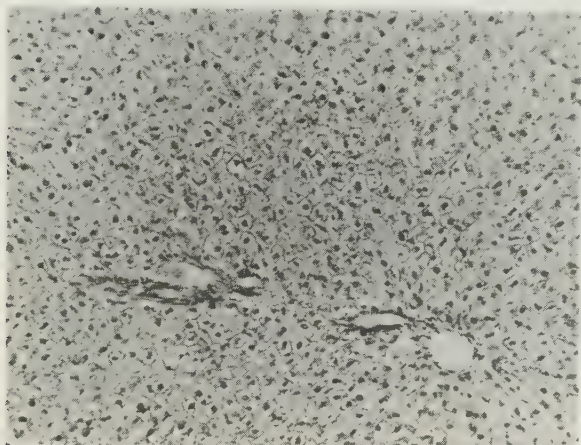


Abb. 57: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 40 Stdn. nach Halothangabe (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan).
Unauffälliges Periportalfeld. Auffällig große, z.T. doppelkernhaltige Leberzellen mit deutlich betonten Leberzellgrenzen. PAS-Reaktion positiv. HE, 100x.

3. unter hypoxischer Halothangabe

Auch unter dieser Versuchsanordnung weisen die Leberschnitte, wie Abb. 58 zeigt, keine unterschiedlichen lichtmikroskopischen Kriterien auf. Am auffälligsten ist wiederum das z.T. ausgeprägte vacuolige bzw. schollig verklumpte Cytoplasma der Leberzellen bei unauffälliger Kernstruktur. Die Spezialfärbungen lassen keine Verfettung der Leber- oder Sternzellen erkennen. PAS-positives Material dagegen

wird, wie bei den Lebern der oben genannten Versuchstiere, in den Zellen gespeichert.

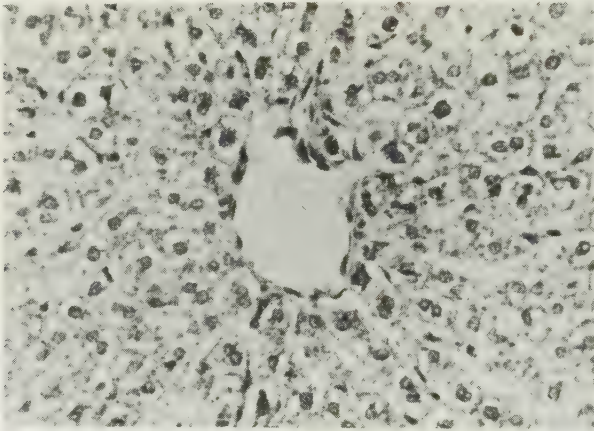


Abb. 58: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 40 Stdn. nach hypoxischer Halothannarkose (12% O₂, 88% N₂O, 0,5 Vol% Halothan). Zentralvene. Große wabenartige Leberzellen mit Betonung der Zellgrenzen. PAS-Reaktion positiv. HE, 250x.

b. Tiere nach dreimaliger Narkose

1. Leberentnahme 40 Stunden nach der letzten Narkose

1. unter Halothan

Auch die dreimalige Gabe von Halothan führt histologisch zu keinen unterschiedlichen Leberzellreaktionen wie oben angeführt. Als auffälligstes Merkmal ist auch hier die Vacuolisierung der Leberzellen zu nennen. Abb. 59 gibt den Vergleich zu den übrigen Befunden.

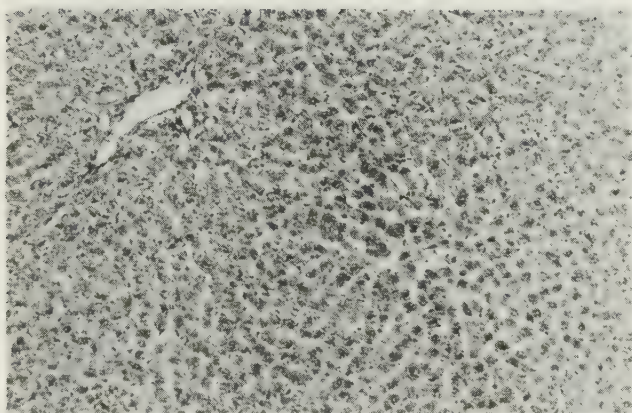


Abb. 59: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 40 Stdn. nach dreimaliger Halothangabe (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Unauffälliges Periportalfeld. Weitgehend unauffälliges Parenchym. HE, 100x.

2. unter hypoxischer Halothangabe

Die dreimalige Halothangabe unter hypoxischen Bedingungen führt bei der Ratte zu keiner entzündlichen Reaktion im Periportalfeld oder zu Nekrosen im Parenchym. Eine Verfettung der Leber- oder Sternzellen ist unter den gewählten Bedingungen nicht nachzuweisen.

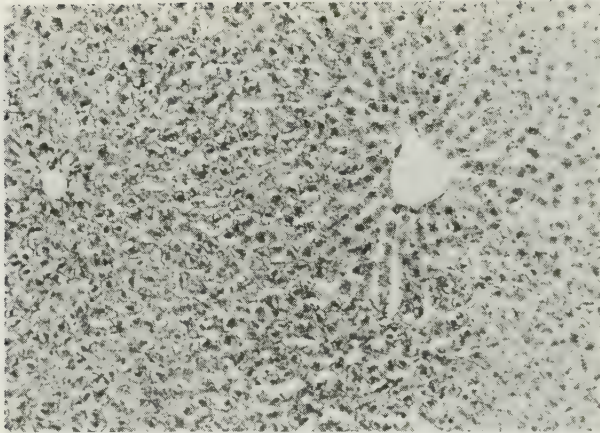


Abb. 60: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 40 Stdn. nach dreimaliger hypoxischer Halothannarkose (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Unauffälliges Periportalfeld und Zentralgebiet. Wabige Leberzellen mit Chromatindichten Kernen. HE, 100x.

2. Leberentnahme 60 Stunden nach der letzten Narkose

Die dreimalige Halothannarkose unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen ergab auch bei einer Entnahme der Lebern 60 Stunden nach der letzten Halothangabe keinerlei Anzeichen für eine lichtmikroskopisch erfaßbare hepatotoxische Schädigung.

In dieser Gruppe sind wiederum im Vergleich zu den Leberschnitten der Kontrolltiere vergrößerte und mit vacuoligen Cytoplasma versehene Leberzellen erkennbar. Der Kern bleibt mittelständig, ist locker strukturiert. Kein Nachweis von Fett, wohl aber von PAS-positivem Material.

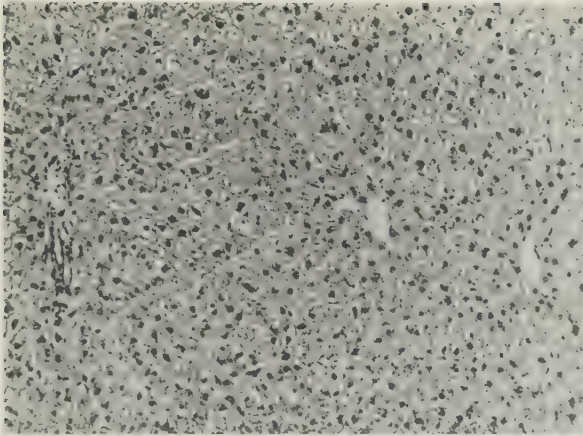


Abb. 61: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 60 Stdn. nach dreimaliger Halothangabe (50% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Unauffälliges Periportalfeld und Zentralgebiet. Große Leberzellen mit Betonung der Zellmembran. HE, 100x.

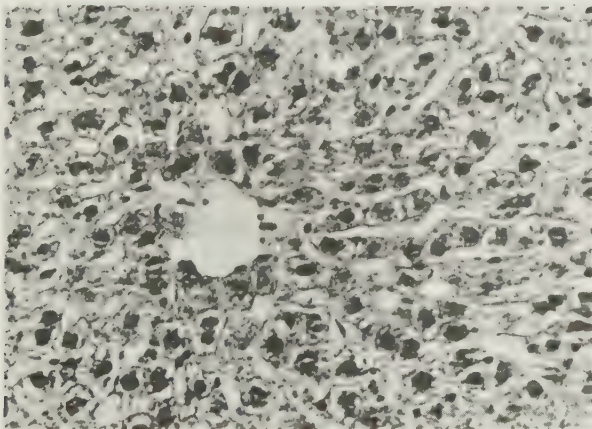


Abb. 62: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 60 Stdn. nach dreimaliger Halothangabe (50% O₂, 50% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Unauffälliges Zentralgebiet. HE, 250x.

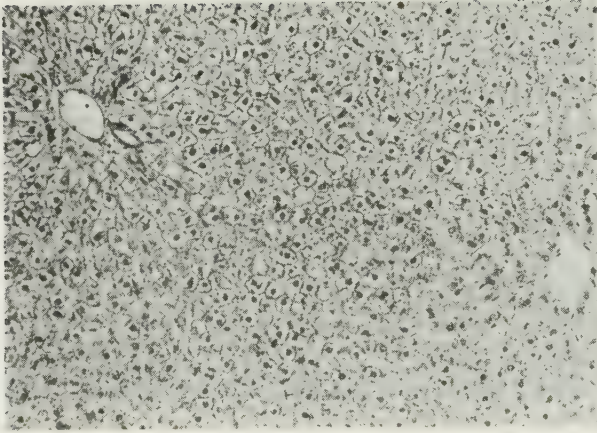


Abb. 63: Leber einer 200 g schweren weiblichen Ratte, 60 Stdn. nach dreimaliger hypoxischer Halothannarkose (12% O₂, 88% N₂O, 0,5Vol% Halothan). Unauffälliges Periportalfeld und Zentralgebiet. Wiederum große Leberzellen, wie bei Induktionseffekt, mit Betonung der Leberzellgrenzen. HE, 100x.

V. Diskussion

Die Frage der Leberparenchymschädigung durch Halothan wird in der bisher erschienenen Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. So reicht die Skala der beobachteten Veränderungen bei einmaliger und mehrmaliger Halothannarkose von tödlichen Spätfolgen (1, 9, 10, 17, 20, 26, 27, 41, 89, 94, 147, 149, 156) über reversible Enzymveränderungen (2, 15, 31, 57, 63, 69, 84, 88, 102, 126, 162), Erhöhung der Bromsulphthalein-Retention (7, 16) und des Serumbilirubin (20, 110) bis zu Berichten, die keinerlei Beeinflussung der Leberfunktion nach Halothannarkosen feststellen (37, 46, 74, 81, 107, 109, 118, 157). Auch bei der Beurteilung histologischer Veränderungen der Leber bestehen erhebliche Diskrepanzen. So werden leichte Grade einer Leberstauung (61), akute Leberdystrophie (77), ausgedehnte fettige Degenerationen mit nekrotischen Zellen (23, 64, 130), Degenerationen mit stark entzündlichen Reaktionen in den Periportalfeldern (69, 99), charakteristische Zeichen einer Virushepatitis mit vereinzelten Nekrosen und mononucleär entzündlichen Infiltrationen (68, 89, 94, 102, 154, 170) und massive Leberzellnekrosen (5, 8, 9, 15, 17, 20, 26, 27, 39, 102, 132, 149, 155, 159) beschrieben und in ursächlichen Zusammenhang mit Halothan gebracht.

Als Erklärung für Leberzellveränderungen beim Menschen werden zwei verschiedene Wirkungsmechanismen diskutiert. Einmal soll Halothan als Antigen sensibilisierend wirken (15, 25, 38, 39, 57, 74, 75, 87, 89, 105, 111, 125, 131, 164, 171), zum anderen wird eine direkt toxische Wirkung auf die Leberzelle angenommen. Für eine Sensibilisierung scheint zu sprechen, daß keine einheitlichen klinischen und histologischen Befunde und keine zeitliche Beziehung zwischen Anaesthesie und Auftreten von Symptomen gesehen wurde (41, 56, 71, 102) und vor allem die Tatsache, daß in der Regel Leberschäden nur nach mehrfacher Narkoseapplikation beschrieben wurden. In jüngster Zeit haben PAULINI und Mitarbeiter (108) zeigen können, daß bei jungen

Ratten die mehrmalige Exposition von Halothan zur Reduktion von RNS in der Leber führt. Elektronenmikroskopisch konnten die Autoren eine Schwellung der Mitochondrien und Verfettung der Hepatozyten nachweisen. Sie schließen aus den Ergebnissen ihrer Versuche, daß die mehrmalige Gabe von Halothan (0,5Vol% je eine Stunde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) zu einer Energiebildungsstörung und einer toxischen Leberzellschädigung führen kann. Auf Grund der unterschiedlichen Versuchsanordnung sind diese Ergebnisse kaum mit den hier vorliegenden vergleichbar, da es bei uns in erster Linie darauf ankam, Versuchsbedingungen einzuhalten, die dem Vorgehen in der täglichen Anaesthesiepraxis vergleichbar sind.

Zur Beurteilung des Einflusses von Halothan auf die Leberfunktion erschien uns die Bestimmung von Enzymaktivitäten im Serum und im Leberhomogenat als geeignete und ausreichende Methode. Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Studien zeigen nämlich eine gute Übereinstimmung zwischen der Höhe des Anstiegs von Enzymaktivitäten und der Expositionsdauer und Intensität von bekannten Lebertoxinen (18,169). Das ist bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen (18,93,158), bei Schädigungen durch Viren (49) oder beim Anlegen von Gefäßligaturen (106) nachgewiesen worden.

Die Transaminasen und die LDH zusammen mit der GLDH sind ausgezeichnete Indikatoren für akute Leberparenchymschäden. Weitgehend leberspezifisch sind dabei GPT und GLDH. Bei erhöhter GOT und insbesondere erhöhter LDH-Aktivität hingegen können möglicherweise auch andere Systeme (Herz, Skelettmuskel, Erythrozyten usw.) geschädigt sein. Die Indikatorenzyme sind intrazellulär verschieden lokalisiert. Die GPT und LDH findet man im Zytosol. Die GOT kommt teilweise im Zytosol und teilweise in den Mitochondrien vor, während die GLDH ein rein mitochondriales Enzym (3,12,28,73,124) ist. Um eine Erhöhung der GOT oder LDH durch Muskelschädigung auszuschließen, ist die zusätzliche Bestimmung der weit-

gehend muskelspezifischen Creatin-Phospho-Kinase (CPK) notwendig.

Eine andere Gruppe von Enzymen zeigt eine extra- oder intrahepatische Cholestase an. Um diese gegenüber einer Parenchymschädigung abzugrenzen, ist es notwendig die Aktivitäten der sogenannten cholestase-anzeigenden Enzyme (APh und LAP) zu messen.

Auf schwere Leberschäden weist ein Abfall der Cholinesteraseaktivität hin, die direkt in der Leberzelle synthetisiert wird (91,160).

Bei der relativ unspezifischen LDH kann die zusätzliche Messung der -HBDH-Aktivität einen Hinweis auf die Quelle einer erhöhten LDH-Aktivität geben.

Im Rahmen der durchgeführten Experimente an Ratten ergaben sich nach vierstündiger Halothannarkose bei den meisten Enzymen keine signifikanten Veränderungen ihrer Aktivitäten. Es war lediglich ein signifikanter Abfall der Aktivität der GPT und ein Anstieg der APh zu bemerken. Im Leberhomogenat sinken die Aktivitäten der GOT, GPT und CHE signifikant ab. Die Aktivität der LDH steigt dagegen an. Diese Ergebnisse stehen nicht im Widerspruch zu denen von CLAUBERG (29), der nach einer vierstündigen Halothannarkose mit 1Vol% einen Aktivitätsanstieg von GOT, GPT und LDH fand, aber gleichzeitig zeigen konnte, daß diese Veränderungen quantitativ und qualitativ sich nicht von denen nach Äther, Cyclopropan oder Penthrane unterscheiden (29, 55, 115, 126). Auf Grund der nur geringfügig veränderten Enzymaktivitäten von einem Halothanbedingten Leberschaden zu sprechen, ist nicht gerechtfertigt, da zudem im lichtmikroskopischen Bild kein Hinweis für eine Parenchymschädigung zu finden ist. Auch die bei Patienten beschriebenen Leberveränderungen (entzündliche Reaktion in den Periportalfeldern (68,100), Leberzellnekrosen (5, 8, 9, 15, 17, 21, 26, 102, 132, 149, 155, 159)) konnten bei unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden. Somit ist die Forderung

KLATSKIN's (86), daß alle beim Menschen gefundenen und auf Halothanwirkung bezogenen histologischen Leberveränderungen am Tier reproduzierbar sein müßten, nicht erfüllt. Auch die von einigen Untersuchern beim Tier beschriebene Leberzellverfettung (80, 120, 135, 142) konnte von uns nicht bestätigt werden. Zu berücksichtigen ist dabei aber, daß diese Autoren ihre Versuche unter Bedingungen durchführten, die einen Vergleich mit Auswirkungen von Halothannarkose unter den heute geläufigen klinischen Gesichtspunkten von vorne herein verbieten. So flößten JONES und Mitarbeiter (80) 1500 weißen Mäusen über den Ösophagus verschiedene Mengen von Halothan in verschiedenen Konzentrationen ein und wiesen danach eine Leberzellverfettung nach. Nach GREEN (53) sollen Ratten, die eine maximal verträgliche Halothanmenge bekamen, keine Leberveränderungen gezeigt haben, auch wenn das Experiment über drei Monate täglich wiederholt wurde.

Nach Mehrfachnarkosen ergaben sich bei unseren Untersuchungen nur geringfügige Abweichungen der Enzymaktivitäten im Serum gegenüber den Werten, die bei Einmalnarkose gefunden wurden. Gegenüber der Kontrollgruppe waren nur die Aktivitäten der GPT, GLDH und APH signifikant erhöht.

Änderungen der Enzymaktivitäten im Leberhomogenat sind dagegen ausgeprägter. So zeigen die Aktivitäten der GOT, GLDH, LAP und ChE gegenüber unbehandelten Kontrolltieren einen hochsignifikanten Anstieg. Dabei weist der Aktivitätsanstieg der GOT und GLDH auf eine toxische Schädigung der Lebermitochondrien durch Halothan hin, obwohl sich im lichtmikroskopischen Bild keine Leberzellnekrosen nachweisen lassen. Unsere histologischen Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein, die ebenfalls keine eindeutigen histologischen Veränderungen (65, 127, 129, 134, 136, 141), selbst nach mehrmaliger Perfussion der Leber mit Halothan gesehen hatten. CLAUBERG (29) nahm eine dreimalige Narkose im Abstand von fünf Tagen

vor. Dabei kam es zu einem weitaus stärkeren Anstieg der Enzymaktivitäten im Serum als bei einmaliger Narkose. Zusätzliche Steigerung der Halothankonzentration (1. Narkose: 1Vol%, 2. Narkose: 1,5Vol%, 3. Narkose: 2 Vol%) ergab bei CLAUBERG's Versuchen weitere Erhöhung der Enzymaktivitäten.

Auffallend war bei unseren Versuchen die Zunahme des relativen Lebergewichtes, das auch von anderen Autoren beschrieben wurde (122, 135, 153). Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu den jüngst bekannt gewordenen Mitteilungen der Arbeitsgruppe um PAULINI (108), die nach Halothan-Mehrfachnarkosen eine Verminderung des Lebergewichtes gefunden hatten.

Zur Kontrolle, ob die genannten Enzymveränderungen langanhaltender Natur sind, wurden 10 Ratten statt nach 40 Stunden erst 60 Stunden nach der letzten Narkose getötet. Bei diesen Tieren waren die Enzymaktivitäten bis zur Norm abgefallen, nur die Aktivität der GLDH war noch signifikant im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöht. Der signifikante Aktivitätsabfall der ChE im Serum weist auf eine längeranhaltende Synthesestörung des Enzyms unter Einfluß des Halothan hin. Ähnlich verhalten sich die Aktivitäten der Enzyme im Leberhomogenat. Lediglich die Aktivitäten der LAP und LDH sind nach 60 Stunden noch signifikant erhöht, die der GPT dagegen erniedrigt. Die von uns festgestellte schnelle Rückbildungstendenz erhöhter Enzymaktivitäten, bereits nach 60 Stunden, steht in guter Übereinstimmung mit den CLAUBERG'schen Ergebnissen (29), der das Maximum der Enzymveränderungen mit 40 Stunden nach der letzten Narkose angibt. SHOROW und SHDANOW (133) berichten, daß nach 72 Stunden keine Veränderungen der Enzymaktivitäten im Serum meßbar seien.

Interessant war nun die Frage, ob qualitativ oder quantitativ unterschiedliche Reaktionen der Leberzelle unter Halothan auftreten, wenn zusätzlich hypoxische Bedingungen geschaffen werden. Aus licht-

mikroskopischen und ultrastrukturellen Untersuchungen ist bekannt, daß die Leberzelle sehr schnell auf eine Hypoxie mit vakuoliger Veränderung des Cytoplasma und trüber Schwellung der Mitochondrien reagiert (101). Die innere Membran der Mitochondrien wird zum Teil aufgelöst. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen des Ergastoplasma. Die Doppelmembranen der Mitochondrien zeigen bereits nach 3 Minuten Hypoxie die ersten faßbaren Veränderungen. Diese Veränderungen sind reversibel. 30 Minuten nach Beatmung mit normoxischem Atemgemisch sind die Zellstrukturen wieder aufgebaut (101).

Bei unseren Mehrfachnarkosen unter normoxischen Bedingungen fanden wir im Serum und im Homogenat Veränderungen der Enzymaktivitäten, die auf eine Schädigung der Mitochondrien hinweisen. In ähnlicher Weise führt der Sauerstoffmangel zum Aktivitätsanstieg der mitochondrialen Enzyme.

Wird der Sauerstoffanteil bei einer 0,5Vol% Halothaninhalationsnarkose auf 12% reduziert, so kommt es bei einmaliger Narkose nahezu zu denselben Aktivitätsveränderungen der Serumenzyme wie bei den normoxischen Versuchen (Aktivitätsanstieg der APh und Aktivitätsabfall der GPT und ChE). Im Homogenat kommt es ebenfalls wie bei der normoxischen Narkose zu einem Aktivitätsanstieg der LDH, der aber nicht auf eine Leberparenchymschädigung schließen läßt. So gibt auch der lichtmikroskopische Befund keinen Aufschluß auf eine größere Leberzellschädigung.

Anders verhält es sich bei der dreifachen Narkose mit demselben hypoxischen Gemisch. Im Gegensatz zu der normoxischen Narkose (Tötung der Tiere nach 40 Stunden) kommt es hierbei nur zu einem Aktivitätsabfall der LDH und α -HBDH und zu einem Aktivitätsanstieg der GPT. Im Leberhomogenat sind die Aktivitätsänderungen der Enzyme wie oben beschrieben. Lediglich ein zusätzlicher Aktivitätsanstieg der APh ist auffallend. Fand man das Maximum der Aktivitäts-

änderungen der Serumenzyme (GPT, GLDH, Aph) bei der normoxischen Halothannarkose bei 40 Stunden, so liegt dieser Gipfel bei der hypoxischen Halothannarkose später. 60 Stunden nach der letzten Narkose ist die Aktivität der GLDH und die der Aph noch signifikant erhöht, die der ChE abgefallen. Die lichtmikroskopischen Untersuchungen lassen keinen Unterschied im Vergleich zu den Leberschnitten bei normoxischer Narkose erkennen. Ähnliche histologische Befunde teilen SCHWEIKERT und KAPFHAMMER (131), HALY und WYANT (62) mit. Vor allem konnten die Leberzellnekrosen (TEMPLE und Mitarb. (147)) nicht bestätigt werden.

Keinen Einfluß auf die Aktivität der Serumenzyme hatte die vierstündige Exposition der Tiere mit einem Sauerstoffmangelgemisch von 12% und Tötung der Tiere nach 40 Stunden.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei einer einmaligen normoxischen oder hypoxischen Halothannarkose die Aktivitäten der Aph im Serum und der LDH im Homogenat ansteigen. Dies allein kann jedoch kein Beweis für eine Leberschädigung sein, da die notwendigen Aktivitätsanstiege anderer Enzyme, so z.B. der GPT und GLDH ausbleiben. Demgegenüber zeigen die dreimaligen Narkosen dieses Enzymmuster. Auffallend ist auch die Zunahme des relativen Lebergewichtes gegenüber den Kontrolltieren, das aber wie die Aktivitätsanstiege der Enzyme schnell wieder abnimmt. Dieser Gewichtszunahme widersprechen die Befunde von PAULINI (108), der eine Verminderung des Lebergewichtes gefunden hat. Einen anatomisch faßbaren Hinweis auf die Vermehrung des Lebergewichtes vermögen wir auch nicht zu geben, da lichtmikroskopische Befunde keinen Aufschluß über die Art der Vermehrung geben. Die zu Beginn aufgeworfene Frage einer Sensibilisierung oder einer direkt toxischen Wirkung kann hier nicht eindeutig geklärt werden. Eine toxische Wirkung allerdings, wie sie zum Beispiel bei Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoffvergiftung bekannt ist, trifft, gemessen an den histologischen Ergebnissen nicht zu.

Sicher kann man feststellen, daß eine zusätzliche Hypoxie unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine wesentliche Leberschädigung, gemessen an den enzymatischen und histologischen Befunden hervorruft, obwohl TEMPLE (147) und ARTUSIO (6) bei der hypoxischen Narkose die entscheidende leberschädigende Wirkung sahen.

VI. Zusammenfassung

Die vorliegenden Experimente hatten die Aufgabe die Frage der Lebertoxizität von Halothan unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen zu untersuchen.

Dazu sind die Tiere in folgende Versuchsgruppen aufgeteilt worden:

1. Kontrollgruppe: unbehandelte Tiere zur Kontrollbestimmung der Leberenzyme.
2. Hypoxiegruppe: Tiere, die über 4 Stunden einem Gasgemisch von 12% Sauerstoff und 88% Lachgas ausgesetzt wurden.
3. Halothangruppe: Tiere, die über 4 Stunden ein Gasgemisch von 50% Sauerstoff, 50% Lachgas und 0,5Vol% Halothan erhielten.
4. Halothangruppe mit Hypoxie: Tiere, die ebenfalls über 4 Stunden ein Gasgemisch von 12% Sauerstoff, 88% Lachgas und 0,5Vol% Halothan bekamen.
5. Gruppe der mehrmaligen Narkose: Tiere, die einer 2. und 3. Narkose im Abstand von jeweils 5 Tagen unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen unterworfen wurden.

Getötet wurden die Tiere 40 bzw. 60 Stunden nach der letzten Narkose.

Als Indikatoren für Leberschädigungen wurden neben der histologischen Untersuchung und der Messung des relativen Lebergewichtes, die Enzymaktivitäten der GOT, GPT, GLDH, CPK, LAP, APh, ChE, LDH und α -HBDH im Serum und bis auf die Enzymaktivität der CPK und α -HBDH ebenfalls im Homogenat bestimmt.

Es zeigte sich, daß sowohl bei einer einmaligen normoxischen als auch bei einer einmaligen hypoxischen Halothannarkose die Veränderungen der Enzymaktivitäten im Serum und im Homogenat sehr gering

waren. Gewisse Unterschiede ergaben sich lediglich im Enzymmuster. Während bei der normoxischen Halothannarkose die Enzymaktivität der APH im Serum ansteigt und die der GPT abfällt, kommt es bei der hypoxischen Narkose zusätzlich noch zu einem Aktivitätsabfall der ChE. Im Leberhomogenat steigt bei der Halothannarkose unter normoxischen Bedingungen die Enzymaktivität der LDH an und es fällt die Aktivität der GOT, GPT und ChE ab. Dagegen kommt es bei der hypoxischen Narkose lediglich zu einem Enzymaktivitätsanstieg der LDH. Auch das histologische Bild gibt keine zusätzliche Information über eine Leberschädigung. Wir fanden bei unseren Versuchen lediglich eine signifikante Zunahme des relativen Lebergewichtes.

Demgegenüber sind die Enzymveränderungen bei dreimaliger normoxischer oder hypoxischer Halothannarkose und Tötung der Tiere 40 Stunden nach der letzten Narkose weitaus stärker ausgeprägt. So kommt es vor allem im Homogenat zum Ansteigen der Enzymaktivitäten. Und zwar verändert sich bei der normoxischen Narkoseform die Aktivität der GOT, GLDH, LAP und ChE, während bei der hypoxischen Narkose noch der Anstieg der Aktivität der APH hinzukommt. Im Serum dieser Versuchstiere kommt es unter normoxischen Bedingungen zu einem Enzymaktivitätsanstieg der GPT, GLDH und APH und zu einem Aktivitätsabfall der LAP, LDH und α -HBDH. Nicht ganz so groß sind die Veränderungen unter hypoxischen Bedingungen, wo es zu einem Aktivitätsanstieg der GOT und einem Abfall der LDH und α -HBDH kommt. Auch hier gibt das histologische Bild keinen weiteren Aufschluß über eine Schädigung des Leberparenchyms. Das relative Lebergewicht zeigt auch hier einen signifikanten Anstieg.

Die Enzymaktivitätsveränderungen und die Vermehrung des relativen Lebergewichtes bei dreimaliger normoxischer Narkose sind zu einem späteren Zeitpunkt des Todes (60 Stunden) weitgehend zurückgegangen. So findet man im Serum lediglich einen Enzymaktivitätsanstieg der GLDH und einen Abfall der GPT, ChE, LDH und α -HBDH. Das Le-

berhomogenat zeigt Enzymaktivitätsanstiege der GOT, LAP und LDH und einen Abfall der GPT. Bei der hypoxischen Halothannarkose sind im Serum 60 Stunden nach der letzten Narkose die Enzymaktivitätsveränderungen ähnlich. Es kommt neben dem Anstieg der Aktivität der GLDH auch zu einem Anstieg der APh. Der Enzymaktivitätsabfall der GPT, ChE, LDH und α -HBDH entspricht dem der normoxischen Narkose. Im Homogenat kommt es bei dieser Narkoseform nur zu einem Aktivitätsabfall der GPT.

Auf Grund dieser Ergebnisse läßt sich sagen, daß Halothan keine direkt toxische Wirkung, wie etwa Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, auf die Leber hat. Außerdem ruft eine zusätzliche Belastung einer Halothannarkose durch Hypoxie von 12% O₂ in der Inspirationsluft keine weiteren enzymatischen und histologischen Veränderungen hervor. Anders verhält es sich bei der mehrmaligen Narkose. Hier ist auf Grund signifikanter Enzymveränderungen eine toxische Beeinflussung bzw. Schädigung der Mitochondrien anzunehmen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AFFOLTER, H., G. HARTMANN, V. KAPFHAMMER, S. SCHNEIDEGGER
Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger Halothan-
Narkose.
Schweiz. med. Wschr. 94, 396-400 (1964)
2. AKDIKMEN, S. A., T. V. FLANAGEN, C. M. LANDMESSER
A comparative study of Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
changes following anesthesia with Halothane, Methoxyflurane and
other inhalation agents.
Anesth. Analg. Curr. Res. 45, 819-825 (1966)
3. ALLARD, C., G. de LAMIRANDE, A. CANTERO
Behavior of enzymes in liver of starved rats.
Exp. Cell Res. 13, 69-77 (1957)
4. ALLEN, H., D. W. METCALF
A search for Halothane liver complications.
Anesth. Analg. Curr. Res. 43, 159-162 (1964)
5. AMSTRONG, C. A., W. G. WADE
Fatal jaundice after Halothane.
Lancet 2, 393 (1965)
6. ARTUSIO, J. F.
Effects of anesthetic agents on the liver.
Anesth. Analg. Curr. Res. 44, 587-593 (1965)
7. AUDET, J., G. BEAUDOIN, M. KEERI-SZANTO, D. TROP
Halogenated anesthetics and innovar: a comparative liver
function study.
3rd World Congress of Anesthesiology 2, 78-85 (1964)
8. BABIOR, B. M., C. S. DAVIDSON
Postoperative massive liver necrosis: clinical and pathological study.
New Engl. J. Med. 276, 645-652 (1967)

9. BACKER, de, L. J., D. S. LONGNECKER
Postoperative and retrospective searches for liver necrosis following Halothane anesthesia. Serum enzyme study and case report.
J. Amer. med. Ass. 195, 157-160 (1966)
10. BAMFORTH, B. J., K. L. SIEBECKER, J. E. STEINHAUS, O. S. ORTH
A clinical comparison of chloroform and halothane by a blind study technique.
Anesthesiology 21, 273-280 (1960)
11. BARTON, J. D. M.
Jaundice and Halothane.
Lancet 1, 1097 (1959)
12. BEAUFAY, H., D. S. BENDALL, P. BAUDHUIN, C. de DUVE
Tissue fractionation studies. Intracellular distribution of some dehydrogenase, alkine deoxyribonuclease and iron in rat liver tissue.
Biochem. J. 73, 623-628 (1959)
13. BIEBUYCK, J. F., S. J. SAUNDERS, G. G. HARRISON, A. B. BULL
Multiple Halothane exposure and hepatic bromsulphthalein clearance.
Brit. med. J. 1, 668-671 (1970)
14. BIRT, R. C., T. B. BOULTON
Post-operative jaundice. A case history.
Anaesthesia 20, 79-85 (1965)
15. BLACKBURN, W. R., S. H. NGAI, J. LINDENBAUM
Morphologic changes in hepatic necrosis following Halothane anesthesia in man.
Anesthesiology 25, 270-283 (1964)
16. BRINDLE, G. F., R. G. B. GILBERT, R. A. MILLAR
The use of Fluothane in anesthesia of neurosurgery, a preliminary report.
Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 265-281 (1957)

17. BRODY, G. L., R. B. SWEET
Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis.
Anesthesiology 24, 29-37 (1963)
18. BRUNS, F. H., J. NEUHAUS
Die Aktivität einiger Serum- und Leberenzyme beim experimentellen Tetrachlorkohlenstoffschaden der Maus.
Biochem. Z. 326, 242-251 (1955)
19. BRYCE-SMITH, R., H. D. O' BRIEN
Fluothane: a non-explosive volatile anaesthetic agent.
Brit. med. J. 2, 969-972 (1956)
20. BUNKER, J. P.
Stellungnahme des Komitees der American Society of Anesthesiology zur Frage der Leberschädigung nach Halothannarkose. (1963)
21. BUNKER, J. P., Ch. M. BLUMENFELD
Liver necrosis after Halothane anesthesia. Cause or coincidence?
New Engl. J. Med. 268, 531-534 (1963)
22. BURNAP, T. K., S. J. GALLA, L. D. VANDAM
Anesthetic, circulatory and respiratory effects of Fluothane.
Anesthesiology 19, 307-320 (1958)
23. BURNS, T. H. S., W. W. MUSHIN, G. S. W. ORGANE, J. D. ROBERTSON
Clinical investigations of Fluothane.
Brit. Med. J. 11, 483-488 (1957)
24. CARSON, J. S., T. T. HARKNESS, L. J. HAMPTON, H. F. CHASE
Clinical experience with 'Fluothane'. A new nonexplosive anesthetic.
Ann. Surg. 149, 100-106 (1959)
25. CASCORBI, H. F., J. S. GRAVENSTEIN
Parenchymschäden nach Halothan und Methoxyfluran.
Anaesthesist 20, 413-416 (1971)

26. CHADWICK, D. A., R. C. JENNINGS
Massive hepatic necrosis associated with Halothane anaesthesia.
Lancet 1, 793-795 (1964)
27. CHAMBERLAIN, G.
Liver damage after Halothane anaesthesia.
Brit. Med. J. 1, 1524-1525 (1963)
28. CHRISTIE, G. S., J. D. JUDAH
Intracellular distribution of enzymes.
Proc. roy. soc. 141, 420-433 (1953)
29. CLAUBERG, G.
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und
Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksich-
tigung des Halothans. Teil I und II.
Anaesthesist 19, 317-328 (1970)
30. COLE, F.
Is Halothane hepatotoxic?
Neb. St. med. J. 54, 506-508 (1969)
31. COLLINS, W. L., L. W. FABIAN
Transaminase studies following anesthesia.
South M. J. 57, 555-559 (1964)
32. COMBES, B.
Halothane - induced liver damage - an entity.
New Engl. Med. J. 280, 558-559 (1969)
33. COOK, G. C., S. SHERLOCK
Jaundice and its relation to therapeutic agents.
Lancet 1, 175-179 (1965)
34. CORSEN, G., R. B. SWEET, M. B. CHENOWETH
Effects of chloroform, halothane and methoxylurane on human
liver cell in vitro.
Anesthesiology 27, 155-162 (1966)

35. COULTAS, R. J., L. STRUNIN, W. D. WALKER, J. M. STRUNIN,
A. REYNARD, B. R. SIMPSON
A comparison of the effects of Halothane and Methoxyflurane on
the isolated perfused canine liver.
Brit. J. Anaesth. 41, 790-791 (1969)
36. DAVIS, H. S., D. D. LEONARD, V. E. QUITMEYER
Effects of Halothane on liver in protein-deficient mice.
Anesthesiology 22, 131-132 (1961)
37. DAWSON, B., R. R. JONES, N. SCHNELLE, V. B. HARTRIDGE,
J. A. PAULSON, M. A. ADSON, W. H. J. SUMMERSKILL
Halothane and ether anesthesia in gallbladder and bile duct
surgery. A retrospective study into mortality and hepatobiliary
complications.
Anesth. Analg. Curr. Res. 42, 759-770 (1963)
38. DONACH, D.
Cell-mediated immunity in halothane hypersensitivity.
New Engl. J. Med. 283, 315-316 (1970)
39. DORDAL, E., S. GLAGOV, R. A. ORLANDO, Ch. PLATZ
Fatal halothane hepatitis with transient granulomas.
New Engl. J. Med. 283, 357-359 (1970)
40. DUE, la, J. S., F. WROBLEWSKI, A. KARMEN
Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute
transmural myocardial infarction.
Science 120, 497-499 (1954)
41. DYKES, M. H. M., S. G. WALZER, E. M. SLATER, J. M. GIBSON,
D. S. ELLIS
Acute parenchymatous hepatic disease following general anesthesia.
Clinical appraisal of hepatotoxicity following administration of
halothane.
J. Amer. med. Ass. 193, 339-344 (1965)

42. EGER, W., H. NASSR-ESFAHANI
Halothane-Schädigung der Rattenleber im Vergleich zur Penthrane- und Äthernarkose.
Klin. Wschr. 45, 889-890 (1967)
43. EGER, W., H. NASSR-ESFAHANI, C. SCHATTENFROH
Postoperativer Leberschaden und Halothannarkose.
Chirurg 39, 242-247 (1968)
44. ELGER, J., H. J. VOLKMANN, I. WAHRENBERG, W. KLINGER
Normaktivitäten von GOT, GPT und Histidase im Leberhomogenat und Serum sowie Veränderungen der Enzymaktivitäten nach Tetrachlorkohlenstoff-Applikation bei unterschiedlich alten Ratten.
Arch. Toxikol. 27, 40-52 (1970)
45. ENDERS, G.
Stellungnahme zur Arbeit von K. MIHALECZ und J. CSASZAR
"Lebernekrose infolge Fluothane-Narkose. (Erschienen im Zentralblatt für Chirurgie 92)
Zbl. Chir. 93, 783-785 (1968)
46. FORGACS, I.
Über Erfahrungen mit Halothan.
Anaesthesist 9, 228-229 (1960)
47. FREDERICKS, L. E.
Anesthesia for patients with jaundice.
Amer. J. Gastroent. 36, 44-50 (1961)
48. FREY, R.
Halothane und Leberschaden.
Anaesthesist 13, 315-316 (1964)
49. FRIEND, Ch., F. WROBLEWSKI, J. S. DUE, la
Glutamic-oxaloacetic transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis.
J. Exp. Med. 102, 699-704 (1955)

50. GERLACH, U.

Ergebnisse von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum bei Inneren Krankheiten.

Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 510-570 (1961)

51. GIBSON, J. A.

Fluothane toxicity: pathological studies of mouse liver and kidney.

Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 148-152 (1958)

52. GINRICH, T. F., R. W. VIRTUE

Postoperative liver damage: is anesthesia involved.

Surgery 57, 241-243 (1965)

53. GREEN, K. G.

Neue Untersuchungen über die Halothan-Narkose.

Anaesthesist 8, 198-200 (1959)

54. GREEN, H. D., S. H. NGAI, M. H. SULAK, J. B. CROW, H. C. SLOCUM

Effects of anesthetic agents on hepatic structure and function in dogs.

Anesthesiology 20, 776-784 (1959)

55. GREEN, K. G.

Halothane and hepatic necrosis.

Anesthesiology 2, 595-596 (1963)

56. GREEN, K. G.

Fluothane und die Leber. Eine pharmakologische und statistische Bewertung.

Leberfunktion und operativer Eingriff.

Anaesthesie-Tagung, Heidelberg

Georg Thieme, Stuttgart S. 2-6 (1964)

57. GREEN, K. G., J. M. MUNGAVIN

The hepatotoxic effects of anaesthetic drugs. Halothane and the liver: retrospective studies.

Proc. roy Soc. Med. 57, 311-313 (1964)

58. GRIFFITHS, H. W. C., L. ÖZGÜC

Effects of chloroform and halothane anaesthesia on the liver function in m

Lancet 1, 246-247 (1964)

59. GRINER, P. F.
Hepatitis after repeated exposure to Halothane. Case report and brief review.
Ann.intern.Med. 65, 753-757 (1966)
60. GUSTERSON, F. R.
Halothane im geschlossenen System.
Anaesthesist 8, 289-293 (1959)
61. HALL, K. D., P. H. GEISLER, F. H. NORRIS
Current comment and case reports.
Anesthesiology 19, 90-92 (1958)
62. HALY, P. C., G. M. WYANT
The effect of Halothane on the liver of dogs exposed to mild Hypoxia.
Canad. Anaes. Soc. J. 6, 271-276 (1959)
63. HANSEN, V.
Liver necrosis after repeated fluothane anaesthesia.
Cause or coincidence?
Acta anaesth.Scand. 14, 1-3 (1970)
64. HARRFELDT, H. P.
Akutes Leberversagen nach wiederholten Halothannarkosen. -
Ursächlicher Zusammenhang mit einem berufsgenossenschaftlich versicherten Unfall.
Mschr.Unfallheilk. 72, 317 (1969)
65. HARTUNG, H., H. OEHMIG, H. J. STREICHER
Histologische und biochemische Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Halothanlangzeitwirkung.
Anaesthesist 18, 255-257 (1969)
66. HEGE, M. J. D.
Halothane anesthesia in a patient with acute hepatic disease.
Anesthesiology 32, 170-171 (1970)

67. HEIDENBERG, W. J., I. TORIO
Additional case of Halothane hepatitis.
New Engl. J. Med. 268, 1090-1091 (1963)
68. HEIDENBERG, W. J., I. S. TORIO, J. CEBULA
Halothane hepatitis. - An American disease?
Lancet 1, 1185-1186 (1963)
69. HENKE, D., R. SCHUSTER
Zur Frage der Hepatotoxizität von Fluothane aus klinischer Sicht.
Bruns' Beitr.klin. Chir. 208, 162-174 (1964)
70. HEROLD, E., F. KEMPER
Enzymatische "Leberfunktionsproben" bei Ratten.
Z. Versuchstierk. 10, 285-291 (1968)
71. HILSCHER, A.
Noch einmal: Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger
Halothannarkose.
Bemerkungen zur Arbeit von Affolter, H., G. Hartmann, V. Kapf-
hammer und S. Scheidegger in Schw.med.Wschr. 94, 396-400 (1964).
Schw.med.Wschr. 95, 138-139 (1965)
72. HOHMANN, G.
Vorläufige Kritik der Halothan-Anaesthesie.
Anaesthesist 9, 108-109 (1960)
73. HOGEBOOM, G. H., W. C. SCHNEIDER
Intracellular distribution of enzymes. XI. Glutamic dehydrogenase.
J. biol. Chem. 204, 233-238 (1953)
74. HÜGIN, W.
Halothan - Eine Übersicht und Bewertung.
Anaesthesist 13, 306-313 (1964)
75. HÜGIN, W.
Leberschädigung des Anaesthesisten als Berufskrankheit.
Anaesthesist 13, 317 (1964)

76. JAKAB, T., G.SOMOGYI, J.GULYAS, T.TOTH, E.KISIDA,
L.SZABO
Experimentelle Untersuchungen über die leberschädigende Wirkung des Halothan.
Anaesthesist 18, 85-88 (1969)
77. JANSEN, H. H., B.BREHMER, K.-H.GRÖZINGER, H.STOECKEL
Akute postoperative Leberschäden unter besonderer Berücksichtigung des Halothan.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 317, 96-116 (1967)
78. JOHNSTONE, M.
Human cardiovascular response to Fluothane anesthesia.
Brit.J.Anesth. 28, 392-410 (1956)
79. JOHNSTONE, H., D. D. HART
Halothane hepatitis.
Lancet 1, 1327 (1963)
80. JONES, W. M., G.MARGOLIS, C.R.STEPHEN
Hepatotoxicity of inhalation anesthetic drugs.
Anesthesiology 19, 715-723 (1958)
81. JOSEPH, S. I.
Hepatic function and halothane.
Anesthesiology 25, 103-104 (1964)
82. JUDSON, J. A., H. J. de JONGH, J. B. W. WALMSLEY
Possible cross-sensitivity between halothane and methoxyflurane: report of a case.
Anesthesiology 35, 527-532 (1971)
83. JUST, O. H.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Georg Thieme, Stuttgart (1964)
84. KEOWN, K., H. G. BINGHAM
Halogen Sensitization of the liver: a clinical syndrome, with two case reports.
Anesth. Analg. Curr. Res. 48, 710-714 (1969)

85. KIRCHNER, E.
Erste klinische Erfahrungen mit dem neuen Inhalationsnarkotikum Fluothane.
Anaesthesist 6, 357-362 (1957)
86. KLATSKIN, G.
Symposium on toxic hepatic injury: clinical aspects.
Gastroenterology 38, 789-791 (1960)
87. KLATSKIN, G., D. V. KIMBERG
Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist.
New Engl. J. Med. 280, 515-522 (1969)
88. KLINGE, O.
Toxische Hepatose bei Halothan-Narkose.
Klin. Wschr. 43, 1042-1049 (1965)
89. KLION, F. M., F. SCHAFFNER, H. POPPER
Hepatitis after exposure to Halothane.
Ann. Intern. Med. 71, 467-477 (1971)
90. KRANTZ, J. C., C. S. PARK, E. D. TRUITT, A. S. C. LING
Anesthesia LVII: a further study of the anesthetic properties of 1,1,1 Trifluoro-2,2-Bromchlorethane (Fluothane).
Anesthesiology 19, 38-44 (1958)
91. KREUTZ, F. H.
Klinisch - chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten.
Internist 7, 13-21 (1966)
92. KORN, R. J., M. WEST, D. P. DAVIS, M. I. GIBBEL
Serum enzymes: their value in diagnosis and management of surgical diseases.
Surg. Clin. N. Amer. 42, 249-266 (1962)
93. LETTOW, E.
Fermentdiagnostik des Tetrachlorkohlenstoffschadens der Leber beim Hund.
Berl. Münchner tierärztl. Wschr. 73, 25-27 (1960)

94. LINDENBAUM, J., E. LEIFER
Hepatic necrosis associated with Halothane anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 525-530 (1963)
95. LITTLE, D. M., Ch. M. BARBOUR
Hepatic function following Fluothane anesthesia.
Anesthesiology 19, 105-106 (1958)
96. LITTLE, D. M., Ch. M. BARBOUR, J. B. GIVEN
The effects of Fluothane, Cyclopropan and Ether anesthetics
on liver function.
Surg. Gynec. Obstet. 107, 712-718 (1958)
97. LORENTZ, K., U. HENNEBERG
Das Verhalten der leberspezifischen Lactatdehydrogenase nach
Halothan-Narkosen.
Anaesthesist 13, 234-235 (1964)
98. MACKBY, M. J.
Recent concepts in the treatment of Portal Hypertension.
J. Intern. Coll. Surg. 38, 27-37 (1962)
99. McREYNOLDS, E. C., A. THOROGOOD, L. E. MORRIS
Clinical comparison of Halothane (Fluothane) and Chloroform.
Arch. Surg. 86, 633-640 (1963)
100. MIHALECZ, K., J. CSASZAR
Lebernekrose infolge Fluothan-Narkose.
Zbl. Chir. 92, 2585-2588 (1967)
101. MÖLBERT, E.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberparenchym
bei akuter Hypoxie.
Klin. Wschr. 34, 928 (1956)
102. MORGENSTERN, L., H. J. SACKS, M. J. MARMER
Postoperative jaundice associated with Halothane anesthesia.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 728-732 (1965)

103. MORRIS, L. E.
Comparison studies of hepatic function following anesthesia with the halogenated agents.
Anesthesiology 21, 109-110 (1960)
104. MUSHIN, W. W., M. ROSEN, D. J. BOWEN, H. CAMPBELL
Halothane and liver dysfunction: a retrospective study.
Brit. med. J. 2, 329-341 (1964)
105. NUSBAUM, L. M., W. A. STONE, W. HAMELBERG
Halothane and the liver: a review.
J. Am. A. Nurse Anesthetists 39, 393-400 (1971)
106. NYDICK, J., F. WROBLEWSKI, J. S. DUE, la
Evidence for increased serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGOT) activity following graded myocardial infarcts in dogs.
Circulation 12, 161-168 (1955)
107. OEHMIG, H.
Halothane und Leberfunktion.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Anaesthesie-Tagung, Heidelberg
Georg Thieme, Stuttgart S. 48-53 (1964)
108. PAULINI, K., I. G. GOSTOMZYK, G. BENEKE, F. W. AHNEFELD
Gaschromatographische, biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Ratten nach mehrmaligen Einzel- und Kombinationsgaben von Phenobarbital und Halothane.
Anaesthesist 21, 350-357 (1972)
109. PICHLMAYR, I., R. PICHLMAYR
Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan. Überblick über Literatur und eigene Untersuchungen.
Anaesthesist 13, 293-302 (1964)
110. PICHLMAYR, I., H. W. PABST, J. KLEMM, R. PICHLMAYR
Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose.
Anaesthesist 15, 148-150 (1966)

111. POPPER, H.
Hepatic drug reaction simulating viral hepatitis.
In: McINTYRE, N., S. SHERLOCK: Therapeutic agents and the liver.
Blackwell, Oxford S. 81-93 (1965)
112. RAMADAN, M. A., M. I. A. RAMADAN
Histochemical studies on the effect of some anaesthetics on rat liver.
Acta histochem. 34, 310-316 (1969)
113. RAVENTOS, J.
The action of Fluothane - A new volatile anaesthetic.
Brit. J. of Pharma. a. Chemotherapy 11, 394-410 (1956)
114. REHN, J., H. E. KÖHNLEIN, U. BRINTZINGER
Der Einfluß von Herzoperationen auf bestimmte Serumfermentreaktionen.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 985-992 (1961)
115. REICHMANN, J., Ch. SCHMIDT, B. WOHLGEMUTH
Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan-Narkosen.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 212, 91-110 (1966)
116. RICHTERICH, R.
Klinische Chemie. Theorie und Praxis.
2. erw. Auflage.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a. M. (1968)
117. RITTMAYER, P., K. SCHILLING
Befunde nach isolierter Perfusion der Leber mit Halothan.
Anaesthesist 15, 157-160 (1966)
118. ROBSON, J. G., C. A. SHERIDAN
Preliminary investigation with Fluothane.
Anesth. Analg. Curr. Res. 36, 62-74 (1957)

119. ROLLASON, W. N.
The hepatotoxic effects of anaesthetic drugs.
Chloroform, Halothan, and Hepatotoxicity.
Proc. Roy. Soc. Med. 57, 307-311 (1964)
120. ROUILLER, Ch.
Experimental toxic injury of the liver. The liver.
vol. 2, p. 335-476
New York and London, Academic Press (1964)
121. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
2. Auflage
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969)
122. SCHIMASSEK, H., I. HELMS, W. KUNZ, A. STIER
Lebervergrößerung unter Trifluoressigsäure, Spaltprodukt
des Halothan.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 255, 67-68 (1966)
123. SCHMIDT, E., F. W. SCHMIDT
Enzymmuster im Serum und in menschlichen Geweben.
1. Europ. Symp. Med. Enzymologie, Milano 1960.
Verk. S 100. Basel und New York. S. Karger 1962.
124. SCHMIDT, E., F. W. SCHMIDT
Enzym-Muster menschlicher Gewebe als Grundlage diagnostischer Verwertung.
Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung 12, 207-216 (1964)
125. SCHMID, M.
Zur Frage der sogenannten Halothane-Hepatitis.
Schw. Med. Wschr. 96, 893-895 (1966)
126. SCHOLLER, K. L., H. E. KÖHNLEIN, R. CARSIJENS
Über den Einfluß verschiedener Narkosemittel auf die Enzymaktivitäten des menschlichen Serums.
Anaesthesist 14, 293-296 (1965)

127. SCHULZE, H. H., D. KÄSTNER, P. LANGE
Zur Frage der chronischen Toxizität von Halothankonzentrationen
in der Operationsluft.
Anaesthesist 18, 378-381 (1969)
128. SCHWEIKERT, C. H., V. KAPFHAMMER, I. HESS
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Leberfunktion nach
mehrmaligen Fluothane-Narkosen.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Anaesthesie-Tagung, Heidelberg
Georg Thieme, Stuttgart S. 62-64 (1964)
129. SCHWEIKERT, C. H., V. KAPFHAMMER
Zur Frage der Hepatotoxizität des Halothane. Ein tierexperi-
menteller Beitrag unter besonderer Berücksichtigung der
Hypoxydosen.
Anaesthesist 14, 74-79 (1965)
130. SCHWESINGER, G., V. PINK, R. BRAUNE, W. CELARY
Postoperative toxische Hepatose.
Z. ärztl. Fortbild. 65, 250-254 (1971)
131. SHARPSTONE, P., D. R. K. MEDLEY, R. WILLIAMS
Halothane hepatitis - a preventable disease?
Brit. Med. J. 1, 448-450 (1971)
132. SHERLOCK, S.
The hepatotoxic effects of anaesthetic drugs.
Halothane and the liver.
Proc. Roy. Soc. Med. 57, 305-307 (1964)
133. SHOROW, I. S., G. G. SHDANOW
Narkose und Leberbelastung. Histochemische Tierversuche.
Münch. Med. Wschr. 111, 1574-1579 (1969)
134. SIESS, M., B. SCHMIDT, H. OEHMIG, E. KIRCHNER
Vergleichende Untersuchungen über narkotische Wirkung und
Toxizität von Halothan und Chloroform an der Maus.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 206, 461-482 (1963)

135. **SIESS, M.**
Die chronische Toxizität von Narkotika im Tierexperiment.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Anaesthesie-Tagung, Heidelberg.
Georg Thieme, Stuttgart S. 54-61 (1964)
136. **SIESS, M., E. KIRCHNER, H. OEHMIG, B. SCHMIDT**
Halothan - Chloroform.
Anaesthesist 13, 106 (1964)
137. **SIMPSON, B. R., L. STRUNIN, B. WALTON**
Halothane hepatitis
Brit. Med. J. 3, 245-246 (1971)
138. **SLATER, E. M., J. M. GIBSON, M. H. M. DYKES, B. CHIR, S. G. WALZER**
Postoperative hepatic necrosis. Its incidence and diagnostic value in association with the administration of Halothane.
New Engl. J. Med. 270, 983-987 (1964)
139. **SOLBACH, H. -G., A. ENGLHARDT, R. MERTEN**
Unterschiede der Enzymaktivitäten in Serum und Plasma und ihre Bedeutung für die klinische Enzymdiagnostik.
Klin. Wschr. 40, 1136-1139 (1962)
140. **STEPHEN, C. R., D. C. GROSSKREUTZ, J. H. A. LAWRENCE, L. W. FABIAN, M. BOURGEOIS-GAVARDIN, J. COUGHKLIN**
Evaluation of 'Fluothane' for clinical anaesthesia.
Canad. Anaes. Soc. J. 4, 246-258 (1957)
141. **STEPHEN, C. R., M. BOURGEOIS-GAVARDIN, L. W. FABIAN, D. C. GROSSKREUTZ, S. DENT, J. COUGHLIN**
Fluothane - a preliminary report.
Anaesthesiology 18, 174-175 (1957)
142. **STEPHEN, C. R., G. MARGOLIS, L. W. FABIAN, M. BOURGEOIS-GAVARDIN**
Laboratory observations with fluothane.
Anesthesiology 19, 770-781 (1958)

143. SZASZ, G., P. ROSENTHAL, W. FRITZSCHE
Die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Serum bei
hepatobiliären Erkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 1911-1917 (1969)
144. SZASZ, G.
 γ -Glutamyl-Transpeptidase.
in H. U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. Bd. I, 733-738 (1970)
145. SZASZ, G.
Die Qualitätskontrolle der Messung von Enzymaktivitäten.
Krankenhausarzt 9, 449-454 (1971)
146. TARROW, A. B.
Übersicht über Halothan.
Anaesthesist 10, 146-151 (1961)
147. TEMPLE, R. L., R. A. COTE, S. W. GORENS
Massive hepatic necrosis following general anesthesia.
Anesth. Analg. Curr. Res. 41, 586-592 (1962)
148. THOMPSON, D. S., C. N. EASON, B. W. THOMPSON
An evaluation of the effect of Halothane on liver
function and disease.
Amer. J. Surg. 114, 658-664 (1967)
149. TORNETTA, F. J., H. T. TAMAKI
Halothane jaundice and hepatotoxicity.
J. Amer. med. Ass. 184, 658-660 (1963)
150. TREY, C., L. LIPWORTH, T. C. CHALMERS, Ch. S. DAVIDSON,
L. S. GOTTLIEB, H. POPPER, S. J. SAUNDERS
Fulminant hepatic failure. Presumable contribution of Halothane.
New Engl. J. of Med. 279, 798-801 (1968)
151. TREY, C., L. LIPWORTH, C. S. DAVIDSON
Halothane and liver damage.
New Engl. J. Med. 280, 562-563 (1969)

152. TYGSTRUP, N.
Halothane hepatitis.
Lancet 2, 466-467 (1963)
153. URBAN, H., W. D. ERDMANN
Vergleichende Prüfung der Leberverfettung nach Chloroform-
und Halothan-Narkose an Ratten, Einfluß der Wechseldruck-
Beatmung mit Sauerstoff.
Anaesthesist 14, 79-82 (1965)
154. VICKERS, M. D.
Unerklärliche postoperative Leberschäden in Zusammenhang
mit Halothane.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Anaesthesie-Tagung, Heidelberg.
Georg Thieme, Stuttgart S. 65-70 (1964)
155. VIRTUE, R. W., K. W. PAYNE
Postoperative death after Fluothane.
Anesthesiology 19, 562-563 (1958)
156. VIRTUE, R. W., K. W. PAYNE, L. J. CARANNA, G. S. GORDON,
R. R. REMBER
Observations during experimental and clinical use of fluothane.
Anesthesiology 19, 478-487 (1958)
157. VISSER, E. R., A. B. TARROW
Fluothane for multiple burn dressing anesthetics.
Anesth. Analg. Curr. Res. 38, 301-305 (1959)
158. VLEET, van, J. F., J. O. ALBERTS
Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental
carbon tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct
obstruction in the dog.
Am. J. Vet. Res. 29, 2119-2131 (1968)
159. VOIGT, G.
Zur Frage der Lebertoxizität von Halothan.
Ther. d. Gegenw. 109, 914-916 (1970)

160. WEBER, H., T. WEGMANN
Atlas der klinischen Enzymologie.
Georg Thieme, Stuttgart (1968)
161. WIEMERS, K.
Klinische Erfahrungen mit dem Inhalationsnarkotikum Halothan.
Anaesthesist 8, 167-171 (1959)
162. WIEMERS, K.
Narkotika und Leberfunktion.
Leberfunktion und operativer Eingriff.
Anaesthesie-Tagung, Heidelberg.
Georg Thieme, Stuttgart S. 37-47 (1964)
163. WILBERT, L., W. CREUTZFELD
Wiederholter Ikterus mit tödlicher Lebernekrose nach zweimaliger Halothan-Narkose.
Dtsch. med. Wschr. 92, 597-600 (1967)
164. WILKINSON, C. J.
Postanaesthetic hepatic dysfunction.
Arch. Surg. 101, 359-362 (1970)
165. WILSON, R. D., A. B. TARROW, S. GARVIN
Hepatic effects of Halothane: a clinical and laboratory evaluation of 10129 administrations.
Anesth. Analg. Curr. Res. 43, 40-43 (1964)
166. WINER, B. J.
Statistical principles in experimental design.
McGraw-Hill, New York (1962)
167. WROBLEWSKI, F., G. JERVIS, J. S. DUE, la
The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) alterations in acute hepatitis.
Ann. Int. Med. 45, 782-800 (1956)

168. ZIMMERMANN, H. J., M. WEST
Serum enzymes in gastrointestinale diseases.
Med. Clin. N. Amer. 48, 189-214 (1964)
169. ZINDLER, M.
Prophylaxe und Therapie der akuten Ateminsuffizienz.
Arch. klin. Chir. 304, 188-204 (1963)
170. Summary of the National Halothane Study.
Possible association between Halothane anesthesia and
postoperative hepatic necrosis.
J. Amer. med. Ass. 197, 775-788 (1966)
171. Halothane: Hepatitis or allergy?
Lancet 1, 975-976 (1969)

Herrn Prof. Dr. med. H. L'Allemand danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und der Interpretation der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. med. G. Szasz danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und der Interpretation der Ergebnisse.

Herrn Oberarzt Dr. med. B. Leinweber danke ich für die Anfertigung der histologischen Präparate und deren Interpretation.

Herrn Prof. Dr. phil. D. Beckmann danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der mathematisch-statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 22. August 1948 wurde ich als einzige Tochter des damaligen Assistenzarztes Dr. Curt Cüppers und seiner Ehefrau Lieselotte, geborene Schütte, in Braubach am Rhein geboren.

Von Ostern 1955 bis 1959 besuchte ich die Goethe-Schule in Giessen und von Ostern 1959 bis zum Frühsommer 1967 das Justus Liebig-Gymnasium in Giessen, an dem ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967 wurde ich an der Humanmedizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität in Giessen immatrikuliert und legte im Oktober 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Februar 1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 5. Juli 1973 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449